

Когнитивные нарушения у пациентов кардиологического профиля: диагностика и профилактика

© Е.К. ШАВАРОВА^{1,2}, А.А. ШАВАРОВ¹, Р.Е. АХМЕТОВ³, Ж.Д. КОБАЛАВА^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

²ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ», Москва, Россия;

³ООО «Научно-производственная компания «ФАРМАСОФТ», Москва, Россия

Резюме

Разработка профилактических мер по снижению риска развития когнитивного дефицита названа ВОЗ в числе основных приоритетов медицины. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные расстройства, с одной стороны, имеют сходные факторы риска, такие как ожирение, курение, дислипидемия, недостаточная физическая активность, низкий уровень образования, а, с другой стороны, наличие фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек, сахарного диабета способствует прогрессированию когнитивных нарушений. В эпоху пациент-ориентированной медицины, подбирая оптимальную схему лечения АГ, ФП, СН, необходимо учитывать потенциальные возможности тех или иных режимов терапии в профилактике когнитивных нарушений. Данная статья посвящена обзору существующих терапевтических стратегий предотвращения развития когнитивного дефицита у больных кардиологического профиля.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, мексидол

Информация об авторах:

Шаварова Е.К. — <https://orcid.org/0000-0002-9503-9236>

Шаваров А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3929-431X>

Ахметов Р.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3802-5011>

Кобалава Ж.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Автор, ответственный за переписку: Шаварова Е.К. — e-mail: alisheva@rambler.ru

Как цитировать:

Шаварова Е.К., Шаваров А.А., Ахметов Р.Е., Кобалава Ж.Д. Когнитивные нарушения у пациентов кардиологического профиля: диагностика и профилактика. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(6):560–569.

<https://doi.org/10.17116/kardio202215061560>

Cognitive impairments in cardiological patients: diagnosis and prevention

© Е.К. SHAVAROVA^{1,2}, А.А. SHAVAROV¹, R.E. AKHMETOV³, Z.D. KOBALAVA^{1,2}

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

³LLC «Scientific and production company «PHARMASOFT», Moscow, Russia

Abstract

The development of preventive measures to reduce the risk of developing cognitive decline is named by WHO among the main priorities of medicine. Cardiovascular diseases and cognitive disorders, on the one hand, have similar risk factors, such as obesity, smoking, dyslipidemia, lack of physical activity, low education level, and, on the other hand, the presence of atrial fibrillation (AF), arterial hypertension (AH), cardiac insufficiency (HF), chronic kidney disease, diabetes mellitus contributes to the progression of cognitive impairment. In the era of patient-oriented medicine, when choosing the optimal treatment regimen for AH, AF, and HF, it is necessary to take into account the potential of certain therapy regimens in the prevention of cognitive impairment. This article is devoted to a review of existing therapeutic strategies to prevent the development of cognitive deficits in patients with a cardiological profile.

Keywords: cognitive impairment, dementia, arterial hypertension, atrial fibrillation, heart failure, mexidol.

Information about the authors:

Shavarova E.K. — <https://orcid.org/0000-0002-9503-9236>

Shavarov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3929-431X>

Akhmetov R.E. — <https://orcid.org/0000-0003-3802-5011>

Kobalava Z.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Corresponding author: Shavarova E.K. — e-mail: alisheva@rambler.ru

To cite this article:

Shavarova EK, Shavarov AA, Akhmetov RE, Kobalava ZD. Cognitive Impairments in Cardiological Patients: Diagnosis and Prevention. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2022;15(6):560–569. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202215061560>

Успехи в лечении многих кардиологических заболеваний, в первую очередь, инфаркта миокарда, в значительной степени изменили возрастную структуру пациентов, обращающихся за помощью к кардиологу. Существенное увеличение среднего возраста пациента неминуемо привело к повышению доли коморбидных пациентов на приеме врача, в том числе лиц, страдающих когнитивными нарушениями, включая сосудистую деменцию и болезнь Альцгеймера. Когнитивные расстройства определяются как субъективно и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [1].

Наиболее распространенными подтипами деменции являются сосудистая деменция, когда данная функция утрачивается вследствие острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, и нейродегенеративные нарушения (в частности, болезнь Альцгеймера), когда основной причиной когнитивного дефекта является прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток с сопутствующей атрофией определенных отделов головного и/или спинного мозга [1].

Согласно международным и российским экспертным согласительным руководствам в зависимости от тяжести когнитивных нарушений выделяют деменцию, умеренные когнитивные расстройства, легкое и субъективное когнитивное снижение [2, 3].

Разработка профилактических мер по снижению риска развития когнитивного дефицита названа ВОЗ в числе основных приоритетов медицины, поскольку при сохранении темпов прироста заболеваемости число лиц с болезнью Альцгеймера, составляющее сейчас в мире 50 млн человек, удвоится к 2030 г. и утроится к 2050 г. [4, 5].

Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные расстройства, с одной стороны, имеют сходные факторы риска, такие как ожирение, курение, дислипидемия, недостаточная физическая активность, низкий уровень образования, а, с другой стороны, наличие фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек, сахарного диабета способствует прогрессированию когнитивных нарушений [6]. В эпоху пациент-ориентированной медицины подбирая оптимальную схему лечения АГ, ФП, СН, необходимо учитывать потенциальные возможности тех или иных режимов терапии в профилактике когнитивных нарушений. Данная статья посвящена обзору существующих терапевтических стратегий предотвращения развития когнитивного дефицита у больных кардиологического профиля.

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения

Перспективные когортные исследования, направленные на поиск оптимальных терапевтических алгоритмов

лечения АГ, преимущественно подтверждают положительную связь АГ с риском когнитивных нарушений и деменции, причем наличие АГ в среднем возрасте увеличивает относительный риск развития деменции в течение жизни на 20–54% [7]. Результаты недавно опубликованного мета-анализа, объединившего 14 исследований (96 тыс. пациентов) подтвердили существование достоверной связи риска деменции в пожилом возрасте с анамнезом АГ в среднем возрасте (ОР 1,20; 1,06–1,35), повышением систолического АД (ОР 1,54; 1,25–1,89) и диастолического АД (ОР 1,50; 1,04–2,16), причем повышенный риск деменции ассоциировался с повышением систолического АД в диапазоне выше 130 мм рт.ст. [8]. Однако распространенность когнитивного дефицита среди лиц с АГ в реальной практике, видимо, существенно выше, поскольку часто при развитии деменции пациенты прекращают участие в клинических исследованиях и, следовательно, не учитываются в окончательном анализе частоты развития когнитивного дефицита, кроме этого, данный показатель оценивается при длительном наблюдении у окончивших исследование, а, следовательно, у лиц с более низкими значениями АД и более высокой выживаемостью.

Ключевыми патофизиологическими механизмами повышения риска развития когнитивных нарушений на фоне АГ считаются острые или латентные эпизоды ишемии и/или кровоизлияний головного мозга, прогрессирующая атрофия головного мозга, запустевание церебрального капиллярного русла и эндотелиальная дисфункция, а также нарушение гематозенцефалического барьера и нейровоспаление [9].

Так АГ является причиной от 49 до 64% ишемических инсультов в популяции, а риск развития деменции в течение года составляет более 7% после первого перенесенного инсульта и более 40% (95% ДИ 29,6–53,1%) после повторного инсульта у лиц без исходного когнитивного дефицита [10, 11]. Помимо симптомных инсультов АГ является основной причиной бессимптомных инфарктов мозга небольшого размера, которые выявляются при нейровизуализации в белом веществе или подкорковых структурах головного мозга. Важную роль в прогрессировании постинсультных когнитивных нарушений, по-видимому, играет и нарушение микроциркуляции, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, липогалинозом, фибриноидным некрозом, формированием микроаневризм, повреждением перичитов [12]. Крайне высока частота выявления когнитивного дефицита в остром периоде после перенесенного геморрагического инсульта (более 80%), особенно при поражении лобных долей головного мозга, тем не менее и в отдаленном периоде риск развития когнитивных нарушений составляет от 19 до 63%, причем риск ассоциирован с возрастом (ОШ 1,05 в год), низким уровнем образования (ОШ 1,78) и наличием исходного когнитивного дефицита (ОШ 5,85) [13, 14].

АГ является фактором риска развития атрофии головного мозга — основного признака нейродегенеративных

заболеваний. Данные аутопсии подтверждают связь повышенного АД с наличием и степенью тяжести атрофии головного мозга, увеличением количества нейритных бляшек в неокортексе и гиппокампе, нейрофибриллярных клубков [15]. Предполагается связь ускорения развития болезни Альцгеймера у лиц с АГ за счет активации окислительного стресса с микрососудистым повреждением и субклиническим воспалением, приводящим к нарушению гематоэнцефалического барьера с активацией микроглии и нарушением глимфатического клиренса бета-амилоида [16, 17].

Таким образом, механизмы развития когнитивных нарушений на фоне АГ многофакторны, при этом АГ является одним из основных модифицируемых факторов риска развития деменции. Использование антигипертензивных препаратов приводит к снижению относительного риска деменции на 7–11% [18]. Эффект, который на первый взгляд может показаться умеренным, сопровождается значительным снижением среди лиц с АГ абсолютного количества случаев деменции в мире с учетом высокой распространенности обоих состояний в популяции. В первую очередь, профилактический эффект в отношении деменции достигается за счет значительного снижения риска инсульта на фоне эффективного лечения АГ. Информационное письмо Европейского Общества по АГ обобщает накопленный опыт выполненных ранее исследований и метаанализов, подчеркивая наличие АД-независимых церебропротективных эффектов блокаторов РААС и дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов [7, 19]. В более позднем метаанализе, опубликованном в 2020 г. (27 исследований, более 50 тыс. участников), не обнаружено существенных преимуществ того или иного класса антигипертензивных препаратов в профилактике когнитивных нарушений и деменции [20]. В проспективном исследовании, выполненном Godin и соавт. подтверждено, что достижение стойкого контроля АД в течение 4 лет наблюдения снижает риск ухудшения общих когнитивных функций и прогрессирования поражения белого вещества головного мозга, оцененного по данным МРТ [21]. Результаты Фрамингемского исследования подтвердили, что отсутствие коррекции АГ в возрасте 55 лет повышает риск развития деменции в 1,6 раз при 18-летнем наблюдении, а в возрасте 69 лет — в 2 раза [22]. По-видимому, именно достижение целевых цифр АД, а не выбор конкретного класса антигипертензивного препарата определяет профилактический эффект в отношении когнитивных нарушений. Требуются дополнительные крупномасштабные исследования, спланированные специально для оценки влияния антигипертензивной терапии на когнитивную функцию, как для пациентов без исходного когнитивного дефицита, так и для лиц с деменцией.

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения

В крупных проспективных и ретроспективных исследованиях многократно подтверждено повышение риска развития когнитивных нарушений и деменции у пациентов с ФП [23–26]. Апостериорный анализ исследования ONTARGET/TRANSCEND подтвердил увеличение частоты деменции на 30% у пациентов с ФП [23]. В эпидемиологическом исследовании (более 330 тыс. пациентов), выполненном на Тайване, наличие ФП повышало относительный риск развития деменции на 45% независимо от пола, возраста, принимаемой терапии [27].

Очевидной причиной повышения риска когнитивных расстройств сосудистого генеза при ФП является инсульт, однако в длительных наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что связь ФП и деменции сложнее и не исчерпывается исключительно последствиями острого нарушения мозгового кровообращения [28]. Существенное значение имеет общность сосудистых факторов риска ФП и деменции (АГ, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет), воздействие которых обуславливает поражение артериальной стенки сосудов мозга и сердца с последующим развитием гипоперфузии и ишемии жизненно важных органов [29–30]. ФП повышает риск не только сосудистых, но и нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В последние десятилетия накапливаются аргументы в пользу влияния ФП на риск развития и прогрессирования болезни Альцгеймера, в основе патогенеза которой лежит нейродегенерация (отложение амилоида и формирование нейрофибриллярных клубков в головном мозге) [31].

Помимо кардиоэмболического инсульта к основным причинам развития когнитивных нарушений при ФП можно отнести церебральную гипоперфузию, вызванную низким артериальным давлением, нарушениями ритма и проводимости, системным застоем на фоне сердечной недостаточности [32]. Потенциальным механизмом повышения риска когнитивного дефицита на фоне ФП является и церебральная микроэмболия при недостижении гипокоагуляции на фоне приема пероральных антикоагулянтов или внутрисерпные микрокровоизлияния, развивающиеся как побочный эффект их использования [32]. Наименее изученным является возможное влияние эндотелиальной дисфункции и микроангиопатии как следствия АГ и/или сахарного диабета на снижение когнитивной функции [32].

В европейских рекомендациях по лечению пациентов с ФП снижение риска когнитивных нарушений обозначено в качестве одного из аргументов назначения пероральных антикоагулянтов, обусловленное, в первую очередь, снижением риска инсульта [33]. Среди антитромботических средств рекомендуется отдавать предпочтение прямым пероральным антикоагулянтам (не-антагонистам витамина К) по сравнению с варфарином в связи с более оптимальным соотношением эффективности и безопасности, что было доказано в исследованиях RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF—TIMI 48, а также при объединении их данных в единый метаанализ [33, 34]. Отчасти приоритет прямых пероральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К в профилактике деменции обусловлен тем, что превышение верхней границы целевого диапазона МНО на фоне терапии варфарином сопровождается повышением риска развития когнитивных нарушений [35].

По данным метаанализа, выполненного под руководством Zeng и соавт. (включено более 450 тыс. пациентов) назначение пероральных антикоагулянтов по сравнению с использованием дезагрегантов на 28% снижает риск развития деменции у лиц с ФП (ОР 0,72, 95% ДИ 0,69–0,75), и эффект антикоагулянтов в профилактике снижения когнитивных функций сохраняется после поправки на наличие/отсутствие инсульта или транзиторной ишемической атаки за время наблюдения (ОР 0,72; 95% ДИ 0,69–0,74) [36].

Назначение пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП для снижения риска ишемического инсульта немину-

емо требовало изучения гипотезы о возможном повышении риска микрокровоизлияний, которая неоднократно опровергнута. В частности, в исследовании AVERROES-MRI продемонстрировано, что назначение апиксабана по сравнению с аспирином сопровождается тенденцией к снижению частоты ишемических и немых эмболических инсультов, достоверным уменьшением размера инсульта по данным МРТ при сопоставимой безопасности — достоверных различий по частоте микрокровоизлияний между группами антикоагулянта и дезагреганта не выявлено [37].

Убедительные доказательства того, что тактика контроля ритма с помощью антиаритмической терапии или катетерной абляции по сравнению с тактикой контроля частоты может иметь преимущества в отношении профилактики когнитивных расстройств у пациентов с фибрилляцией предсердий, отсутствуют [38].

Сердечная недостаточность и когнитивные нарушения

В популяционном исследовании у пациентов с СН С. Qiu и соавт. выявили повышение риска развития деменции от всех причин в 1,8 раз, болезни Альцгеймера — в 1,8 раз в течение 9-летнего периода наблюдения, причем диагностика когнитивного дефицита основывалась не на психиатрических регистрах, куда могут не попадать пациенты, не обратившиеся за медицинской помощью, а на клиническом обследовании и тестировании с помощью валидированных для выявления когнитивных нарушений опросников двумя независимыми исследователями [39]. Распространенность когнитивных нарушений сопоставима среди пациентов с впервые диагностированной СН (14,9%) и среди лиц контрольной группы без СН (13,4%), однако ниже, чем в общей популяции СН, что свидетельствует о прогрессировании когнитивного дефицита именно вследствие СН [40]. Данное положение подтверждается и результатами исследования С.А. Hammond и соавт., в котором авторы наблюдали в течение 5 лет достоверно более выраженную отрицательную динамику когнитивной функции у пациентов старше 80 лет с развившейся СН (на 10,2 балла) по сравнению с контрольной группой того же возраста (на 5,8 балла), оцененной по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), причем достоверные различия сохранялись независимо от фракции выброса и наличия ФП [41]. С учетом общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений большую ценность представляет собой исследование R.L.C. Vogels и соавт., в котором продемонстрировано, что 25% пациентов с СН имели когнитивный дефицит по сравнению с 15% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без СН [42].

У пациентов с СН по сравнению с лицами без СН наблюдается снижение как когнитивной функции в целом, оцениваемой по общему количеству баллов в специализированных опросниках, так и отдельных доменов, характеризующих праксис (способность выполнять сложные двигательные акты при отсутствии парезов и параличей), скорость психомоторных реакций и словесную память [43].

Степень тяжести СН может определять глубину когнитивных нарушений, что подтверждено в наблюдательных исследованиях выявлением взаимосвязи функционального класса СН по Нью-Йоркской классификации, а также уровня натрийуретических пептидов со степенью выраженности когнитивного дефицита [44, 45]. Однако ассо-

циации как тяжести СН, так и роль сохранности ФВ в прогрессировании когнитивных нарушений требуют дальнейшего изучения.

Одним из предполагаемых механизмов развития когнитивного дефицита при СН является гипоперфузия головного мозга, подтверждаемая данными транскраниальной доплерографии [46], вследствие нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка, стаза крови и микроэмболий, а также ухудшения коллатерального кровотока из-за высокой частоты атеросклеротических стенозов мозговых артерий у пациентов с СН с учетом общности патогенетических механизмов, сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к СН, и цереброваскулярной болезни [47]. Снижение церебрального кровотока у пациентов с СН ассоциировано с повышением частоты повреждения серого и белого вещества головного мозга, что, в свою очередь, связано с более низкими показателями когнитивной функции по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) [48, 49]. Обсуждается роль нарушения цереброваскулярной ауторегуляции, а также системного воспаления в патогенезе развития когнитивных нарушений у пациентов с СН [50].

Механизмы развития и прогрессирования когнитивных нарушений многофакторны и требуют дальнейшего изучения, между тем не вызывает сомнений негативное влияние когнитивного дефицита на прогноз пациента с СН. Это связано, в первую очередь, со снижением приверженности к регулярному приему препаратов, которые значительно снижают риск повторных госпитализаций, сердечно-сосудистых событий и смертность [51]. Не менее важным аспектом является снижение способности соблюдать рекомендации по диете, водно-солевому режиму, а также распознавать симптомы декомпенсации, что приводит к увеличению количества повторных госпитализаций у пациентов с СН и сопутствующими когнитивными нарушениями [52].

Более тяжелые формы когнитивной дисфункции ассоциированы с худшим прогнозом у пациентов с СН [53]. Даже в популяции стабильных амбулаторных пациентов с СН отмечается повышение смертности среди пациентов с когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами без таковых [54].

Ряд лечебных мероприятий, применяемых для лечения СН, способствуют улучшению когнитивной функции. В частности, подобные эффекты отмечены при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при СН независимо от влияния на уровень АД, причем степень когнитивного улучшения, по-видимому, выше при назначении более высоких доз иАПФ и более длительной продолжительности лечения [55]. Улучшением когнитивной функции сопровождается применение кардиоресинхронизирующей терапии при наличии показаний у пациентов с СН [56]. S. Fumagalli и соавт. обнаружили, что у пациентов с СН на оптимальной медикаментозной терапии через 6 мес. после имплантации ресинхронизатора произошло увеличение количества баллов, набираемых по шкале КШОПС [56]. Имплантация бивентрикулярных ресинхронизаторов с функцией дефибриляции (CRT-D) у пациентов с СН ассоциируется со значительным повышением общего когнитивного потенциала и способности к концентрации внимания по сравнению с контрольной

группой с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ICD) [57]. Кардиореабилитация пожилых людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями также может сопровождаться уменьшением дефицита общего познания, внимания, памяти, исполнительной и психомоторной функции [58].

Диагностика когнитивных расстройств у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Диагностика когнитивных нарушений проводится неврологом, однако существуют простые скрининговые инструменты диагностики умеренных когнитивных нарушений и деменции, доступные врачам общей практики и кардиологам. Вопросы выбора шкалы и интерпретации результатов подробно изложены в клинических рекомендациях МЗ РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», обновленных в 2020 г. [1].

В частности, быстрая оценка наличия или отсутствия значимой когнитивной дисфункции (деменции) возможна при использовании шкалы Мини-Ког [59]. Шкала состоит всего из трех вопросов, пациент должен запомнить и повторить три слова, затем нарисовать время, указанное врачом на циферблате часов, и в конце теста припомнить три слова из первого вопроса.

Для диагностики умеренных когнитивных нарушений оптимальным скрининговым инструментом является Монреальская когнитивная шкала (MoCA) [60]. В клинической практике нашла применение и Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС). М. Навкин и соавт. при сравнении шкал MoCA и КШОПС с основными нейропсихологическими тестами обнаружили, что как шкала MoCA (< 25 баллов), так и шкала КШОПС (< 28 баллов) обладают оптимальной чувствительностью и специфичностью для выявления умеренных когнитивных расстройств (шкала MoCA: чувствительность — 64%, специфичность — 66%; шкала КШОПС чувствительность — 70%, специфичность — 66%) у пациентов с СН [61]. При систематическом обзоре

исследований, сравнивающих шкалы КШОПС и MoCA, оказалось, что 80% работ подтвердили превосходство шкалы MoCA над КШОПС для первичной диагностики умеренного когнитивного дефицита при сопоставимой ценности обеих шкал для верификации болезни Альцгеймера среди пожилых лиц [62], и именно шкала MoCA рекомендована Минздравом РФ для скрининга умеренных когнитивных нарушений [1].

Настороженность врачей-кардиологов в отношении риска развития деменции и применение этих простых шкал могло бы существенно повлиять на выявляемость когнитивных нарушений и снижение темпов прироста заболеваемости деменцией.

Первичная профилактика когнитивных расстройств на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

Сохранность когнитивной функции не имеет общепопуляционных норм, поэтому профилактические мероприятия направлены на поддержание индивидуального когнитивного резерва, оцениваемого по косвенным характеристикам, таким как образование, сложность профессиональных навыков, досуговая деятельность и т.д. Именно индивидуальный когнитивный резерв определяет клиническую картину и степень когнитивных нарушений при сопоставимом нейробиологическом и функциональном резерве мозга [63]. В 2020 г. в журнале Ланцет опубликован согласительный документ по профилактике и лечению деменции, в котором приводятся доказательства того, что коррекция 12 факторов риска способствует предотвращению 40% случаев ее развития [63]. К модифицируемым факторам риска отнесены низкий уровень образования, АГ, снижение слуха, курение, ожирение, депрессия, отсутствие физической активности, сахарный диабет, редкие социальные контакты, чрезмерное употребление алкоголя, травмы головы и загрязнение воздуха. Вероятный вклад каждого из факторов в развитие значительного когнитивного дефицита представлен в таблице.

Добавочный популяционный риск 12 основных факторов риска в развитии деменции (адаптировано из Livingston и соавт., Lancet, 2020 [63])

Добавочный популяционный риск 12 основных факторов риска в развитии деменции (адаптировано из Livingston и соавт., Lancet, 2020 [63])

| | Относительный риск развития деменции (95% ДИ) | Распространенность фактора риска, % | Добавочный популяционный риск фактора риска, % |
|--|---|-------------------------------------|--|
| Молодость (<45 лет) | | | |
| Низкий уровень образования | 1,6 (1,3—2,0) | 40,0 | 19,4 |
| Средний возраст (45—65 лет) | | | |
| Потеря слуха | 1,9 (1,4—2,7) | 31,7 | 22,2 |
| Травмы головного мозга | 1,8 (1,5—2,2) | 12,1 | 9,2 |
| Артериальная гипертония | 1,6 (1,2—2,2) | 8,9 | 5,1 |
| Алкоголь (>21 ед/нед) | 1,2 (1,1—1,3) | 11,8 | 2,1 |
| Ожирение | 1,6 (1,3—1,9) | 3,4 | 2,0 |
| Пожилым и старческий возраст (>65 лет) | | | |
| Курение | 1,6 (1,2—2,2) | 27,4 | 14,1 |
| Депрессия | 1,9 (1,6—2,3) | 13,2 | 10,6 |
| Социальная изоляция | 1,6 (1,3—1,9) | 11,0 | 4,2 |
| Малоподвижный образ жизни | 1,4 (1,2—1,7) | 17,7 | 9,6 |
| Сахарный диабет | 1,5 (1,3—1,8) | 6,4 | 3,1 |
| Загрязнение воздуха | 1,1 (1,1—1,1) | 75,0 | 6,3 |

Модификация риска когнитивной дисфункции возможна на протяжении всей жизни. Это связано с тем, что факторы, позволяющие поддерживать когнитивный резерв, различаются в зависимости от возраста (табл. 1). Так для лиц младше 45 лет основным профилактическим мероприятием является повышение уровня образования, сопровождающееся улучшением общих когнитивных способностей, причем наибольшей пластичности мозг достигает в позднем подростковом периоде, после 20 лет повышение уровня образования сопровождается относительно небольшим эффектом в отношении снижения риска развития когнитивного дефицита [64]. Эксперты делают вывод, что обеспечение начальным и средним образованием детей является главной стратегией профилактики деменции в пожилом возрасте. Для лиц старше 65 лет профилактическим эффектом могут обладать хобби, так среди лиц с наличием активных увлечений (чтение книг, настольные игры и т.д.) отмечается более низкий риск развития деменции ($n=15882$, ОР 0,7 95% ДИ 0,6—0,8) [65]. В пользу гипотезы «используй или потеряешь» в отношении когнитивной функции свидетельствует меньшая распространенность когнитивных нарушений среди лиц, занимающихся интеллектуальным трудом [66]. Предпринимаются попытки создания обучающих программ для лиц с нормальной или умеренной сниженной когнитивной функцией, однако методики с доказанной эффективностью в отношении профилактики ее снижения пока не разработаны.

В возрасте 45—65 лет основным фактором повышения риска развития значительного когнитивного дефицита у лиц с исходно нормальным уровнем когнитивных функций является потеря слуха. Это связано со снижением когнитивной стимуляции. В метаанализе D.G. Loughrey и соавт. риск деменции повышался в 1,3 раза на каждые 10 дБ ухудшения слуха (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,0—1,6) [67]. При этом защита ушей от чрезмерного воздействия шума и использование слуховых аппаратов при потере слуха обладает протективным эффектом в отношении ухудшения когнитивной функции в целом, а также снижения кратковременной и долговременной памяти [68].

Крупные популяционные исследования подтверждают взаимосвязь травм головного мозга в анамнезе с повышенным риском развития деменции, причем если одна черепно-мозговая травма повышает риск развития тяжелых когнитивных нарушений в 1,2 раза, то многократные повторные травмы (5 и более) — в 2,8 раз [69]. Максимальный риск развития тяжелого когнитивного дефицита отмечается в первые 6 мес после перенесенной травмы. Профилактика травм головы в потенциально опасных видах спорта (бокс, конный спорт), обеспечение безопасности дорожного движения должно стать частью общепопуляционных мер снижения распространенности деменции.

АГ является следующим фактором риска, коррекция которого, особенно в среднем возрасте, положительно отражается на когнитивной функции. Повышенный риск развития когнитивных нарушений у лиц с АГ и роль в их профилактике достижения целевых цифр АД рассмотрены выше. Эффективной мерой по предотвращению деменции является поддержание систолического АД ниже 130 мм рт.ст. в возрасте 40 лет и старше при помощи антигипертензивной терапии [63]. Имеются убедительные доказательства того, что статины, назначаемые в пожилом

возрасте людям с риском сердечно-сосудистых заболеваний, не предотвращают снижение когнитивных функций или деменцию [70].

С целью профилактики нарастания степени когнитивного дефицита всем пациентам с недементными когнитивными нарушениями рекомендуется отказ от курения [71], следование здоровой («средиземноморской») диете [72], отказ от злоупотребления алкоголем (употребление более 21 единицы алкоголя в неделю повышает риск развития деменции) [63].

Среди немедикаментозных мероприятий, направленных на профилактику когнитивных нарушений, особое место принадлежит увеличению физической активности. Так в популяционном исследовании INVADE среди лиц старше 55 лет без когнитивных нарушений более высокий уровень физической активности (занятия три и более раз в неделю) приводил к снижению риска развития деменции в течение двух лет на 47% по сравнению с низким уровнем или полным отсутствием регулярных занятий физкультурой [73]. Результаты систематических обзоров свидетельствуют о том, что наибольшим преимуществом обладают мультимодальные тренировки, включающие как аэробную, так и силовую нагрузку [74].

Снижение массы тела у лиц с избыточной массой тела и ожирением на 2 кг и более (средний возраст 50 лет) сопровождается значительным улучшением внимания и памяти [75], между тем отдаленные эффекты снижения массы тела в профилактике деменции не изучены.

Сахарный диабет 2-го типа является бесспорным фактором риска развития деменции в пожилом возрасте. Интенсивный контроль гликемии не снижает риск развития деменции, между тем остается неизученным, снижает ли какой-либо конкретный препарат этот риск. Особое внимание исследователей привлекало изучение эффектов метформина при лечении сахарного диабета 2-го типа в отношении когнитивной функции. Опубликовано два метаанализа, результаты которых противоречивы. В первом прием метформина ассоциировался с более низкой распространенностью когнитивных нарушений (3 исследования, ОШ 0,6, 95% ДИ 0,4—0,8) и заболеваемостью деменцией (6 исследований, ОР 0,8, 95% ДИ 0,4—0,9) по сравнению с теми, кто принимал другие препараты или не принимал их [76]. Однако другой анализ не выявил протективных эффектов метформина в отношении развития деменции (3 исследования, ОР 1,1, 95% ДИ 0,5—2,4) при возможном отрицательном влиянии инсулинотерапии (1,21, 95% ДИ 1,06—1,39) [77]. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии на фоне инсулинотерапии ассоциировались с почти двукратным увеличением частоты развития деменции (1,77, 95% ДИ 1,35—2,33). Ограничением данного метаанализа является то, что большинство исследований не учитывали длительность и тяжесть сахарного диабета.

Важным фактором ухудшения когнитивной функции является депрессия, что должно учитываться при составлении плана обследования пациента (использование скрининговых шкал депрессии, направление на консультацию к психиатру). Нельзя забывать о роли социальной изоляции в прогрессировании когнитивных нарушений. Частые социальные контакты признаны защитным фактором, повышающим когнитивный резерв. Систематический обзор и метаанализ (812 047 человек) продемонстрировали, что

риск развития деменции повышен у одиноких (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9) и овдовевших людей (1,2; 1,0–9) на протяжении жизни по сравнению с женатыми людьми вне зависимости от социокультурных условий [78].

Важным аспектом, требующим диалога кардиолога и невролога, является оценка соотношения эффективности назначаемых препаратов и их безопасности в отношении развития или прогрессирования деменции, в частности, это касается препаратов с антихолинергическими свойствами, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, барбитуратов, производных бензодиазепаина, антигистаминных препаратов, некоторых бета-адреноблокаторов, статинов с липофильными свойствами, сердечных гликозидов и др. [1].

Для подбора оптимальной медикаментозной терапии когнитивных нарушений необходим мультидисциплинарный подход с участием невролога, который порекомендует план модификации образа жизни, направленный на формирование нейропластичности и стимуляцию познавательных функций, а также подберет специфическую терапию когнитивных нарушений. При выборе лекарственных препаратов для медикаментозной коррекции когнитивного дефицита у коморбидных пациентов следует отдавать предпочтение препаратам с мультимодальными свойствами, доказанной эффективностью и безопасностью. Важным требованием к фармакотерапии является сочетание с препаратами для лечения соматической патологии.

В пилотном международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МЕМО получены обнадеживающие результаты в улучшении когнитивной функции у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями на фоне последовательной длительной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Так, на фоне парентерального введения Мексидола в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней, с последующим пероральным приемом Мексидола ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в день в течение 60 дней отмечен достоверно больший прирост баллов по MoCA (с нормализацией когнитивных функций к концу исследования), что являлось первичной конечной точкой исследования, по сравнению с группой плацебо при сопоставимом профиле безопасности, а также отмечено улучшение показателей по шкале тревоги Бека, шкале

равновесия и ходьбы Тинетти, шкале CGI, шкале оценки качества жизни SF-36 [79]. Основными эффектами оригинального мультимодального противоишемического препарата Мексидол являются антиоксидантный, антигипоксанта́нный и мембраностабилизирующий, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности, благодаря сочетанию которых Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический эффекты, причем отсутствие нейроспецифичности может в ряде случаев оказаться плюсом для коморбидного пациента с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [80, 81]. Мексидол сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Заключение

Таким образом, общность патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивных нарушений, и, следовательно, сходность профилактических стратегий определяет важную роль кардиолога в профилактике развития когнитивного дефицита. Раннее выявление и лечение АГ с достижением целевых цифр АД, подбор анти тромботической терапии при ФП, назначение оптимальной медикаментозной терапии при СН, рекомендации по отказу от курения, злоупотребления алкоголем, лечению ожирения, сахарного диабета, могут способствовать профилактике как сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, так и когнитивных нарушений. Профилактическим эффектом в отношении развития когнитивных нарушений обладают обеспечение детей начальным и средним образованием, использование слуховых аппаратов при потере слуха, повышение количества социальных контактов среди пожилых людей, своевременное выявление и лечение депрессии, а также профилактика травм головы. При выборе лекарственных препаратов для медикаментозной коррекции когнитивного дефицита у коморбидных пациентов следует отдавать предпочтение препаратам с мультимодальными свойствами, доказанной эффективностью и безопасностью.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании ООО «Научно-производственная компания «ФАРМАСОФТ»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста», 2020/
https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/617_1
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, 2013. «Updates to DSM-5 Criteria & Text». American Psychiatric Association. Retrieved April 18, 2022.
3. Остроумова О.Д., Парфенов В.А., Остроумова Т.М., и соавт. Консенсус экспертов. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции. *Системные гипертензии*. 2021;18(1):5-12.
4. Ostroumova OD, Parfenov VA, Ostroumova TM, et al. Expert consensus. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions. *Systemic Hypertension*. 2021;18(1):5-12.
<https://doi.org/10.26442/2075082X.2021.1.200575>
4. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. Geneva: World Health Organization; 2012.
https://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
5. Patterson C. World Alzheimer report 2018. Alzheimer's Disease International, London 2018.
6. Michel JP. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*. 2016;37(5):263-266.
<https://doi.org/https://doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.5.263>

7. Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. Effects of antihypertensive treatment on cognitive decline. *ESH Scientific Newsletter*. 2019;20:nr. 73.
8. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia. *Hypertension*. 2020;76:217-225. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993>
9. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:639-654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
10. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2016;388:761-775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
11. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:1006-1018. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
12. Wang F, Hua S, Zhang Y, et al. Association between small vessel disease markers, medial temporal lobe atrophy and cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):105460. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105460>
13. Biffi A, Bailey D, Anderson CD, et al. Risk factors associated with early vs. delayed dementia after intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016;73:969-976. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0955>
14. Gong L, Gu Y, Yu Q, et al. Prognostic factors for cognitive recovery beyond early Poststroke Cognitive Impairment (PSCI): a prospective cohort study of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Front Neurol*. 2020;11:278. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00278>
15. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:57-62. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00106-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00106-8)
16. Toth P, Tucek Z, Sosnowska D, et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:1732-1742. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.143>
17. Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14:1640-1650. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2857>
18. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-1944. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249>
19. Hussain S, Singh A, Rahman SO, et al. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett*. 2018;671:120-127. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.027>
20. Peters R, Yasar S, Anderson CS, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2020;94(3):267-281. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008732>
21. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation*. 2011;123(3):266-273. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052>
22. Pase MP, Beiser A, Enserro D, et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. *Stroke*. 2016;47(5):1201-1206. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012608>
23. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012;184(6):329-336. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111173>
24. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1288-1294. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2161>
25. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017;38(34):2612-2618. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx208>
26. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e007301. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007301>
27. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;199:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.06.170>
28. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-346. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5:64-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
30. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166:367-378. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm116>
31. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433-437. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>
32. Diener H, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *JACC*. 2019;73(5):612-619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>
33. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
34. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
35. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent Is Associated With Long-Term Risk of Dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(11):1180-1186. <https://doi.org/10.1111/jce.12776>

36. Zeng D, Jiang C, Su C, et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019;98(7):e14499. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014499>
37. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J*. 2016;178:145-150. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.019>
38. Dagres N, Chao TZ, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: What is the best practice? *Journal of Arrhythmia*. 2018;34:99-123. <https://doi.org/10.1002/joa3.12050>
39. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, et al. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: A population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1003-1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1003>
40. Sterling MR, Jannat-Khah D, Bryan J, et al. The Prevalence of Cognitive Impairment Among Adults with Incident Heart Failure: The «Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke» (REGARDS) Study. *J Card Fail*. 2019;25:130-136. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.006>
41. Hammond CA, Blades NJ, Chaudhry SI, et al. Long-Term Cognitive Decline After Newly Diagnosed Heart Failure: Longitudinal Analysis in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004476. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004476>
42. Vogels RLC, Oosterman JM, Van Harten B, et al. Profile of Cognitive Impairment in Chronic Heart Failure. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1764-1770. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01395.x>
43. Connors EJ, Hauson AO, Barlet BD, et al. Neuropsychological Assessment and Screening in Heart Failure: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Neuropsychol Rev*. 2021;31(2):312-330. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09463-3>
44. Nagata T, Ohara T, Hata J, et al. NT-proBNP and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011652. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011652>
45. Lee TC, Qian M, Liu Y, et al. Cognitive Decline Over Time in Patients with Systolic Heart Failure: Insights From WARCEF. *JACC Heart Fail*. 2019;7:1042-1053. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.003>
46. Babayigit E, Murat S, Mert KU, et al. Assessment of Cerebral Blood Flow Velocities with Transcranial Doppler Ultrasonography in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105706. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105706>
47. Román GC. Brain hypoperfusion: A critical factor in vascular dementia. *Neurol Res*. 2004;26:454-458. <https://doi.org/10.1179/016164104225017686>
48. Kumar R, Yadav SK, Palomares JA, et al. Reduced Regional Brain Cortical Thickness in Patients with Heart Failure. *PLoS ONE*. 2015;10:e0126595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126595>
49. Alosco ML, Brickman AM, Spitznagel MB, et al. Cerebral perfusion is associated with white matter hyperintensities in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19:29-34. <https://doi.org/10.1111/chf.12025>
50. Goh FQ, Kong WKF, Wong RCC, et al. Cognitive Impairment in Heart Failure-A Review. *Biology* (Basel). 2022;11(2):179. <https://doi.org/10.3390/biology11020179>
51. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association Between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002475>
52. Holm H, Bachus E, Jujic A, et al. Cognitive test results are associated with mortality and rehospitalization in heart failure: Swedish prospective cohort study. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2948-2955. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12909>
53. Lan H, Hawkins LA, Kashner M, et al. Cognitive impairment predicts mortality in outpatient veterans with heart failure. *Hear Lung*. 2018;47:546-552. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.06.008>
54. Pressler SJ, Kim J, Riley P, et al. Memory dysfunction, psychomotor slowing, and decreased executive function predict mortality in patients with heart failure and low ejection fraction. *J Card Fail*. 2010;16:750-760. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.04.007>
55. Zuccalà G, Onder G, Marzetti E, et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and variations in cognitive performance among patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:226-233. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi058>
56. Fumagalli S, Pieragnoli P, Ricciardi G, et al. Cardiac resynchronization therapy improves functional status and cognition. *Int J Cardiol*. 2016;219:212-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.001>
57. Duncker D, Friedel K, König T, et al. Cardiac resynchronization therapy improves psycho-cognitive performance in patients with heart failure. *Europace*. 2015;17:1415-1421. <https://doi.org/10.1093/europace/euv005>
58. Stanek KM, Gunstad J, Spitznagel MB, et al. Improvements in Cognitive Function Following Cardiac Rehabilitation for Older Adults with Cardiovascular Disease. *Int J Neurosci*. 2010;121:86-93. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.531893>
59. Borson S, Scanlan JM, Chen PJ, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1451-1454. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x>
60. Alagiakrishnan K, Mah D, Dyck JR, et al. Comparison of two commonly used clinical cognitive screening tests to diagnose mild cognitive impairment in heart failure with the golden standard European Consortium Criteria. *Int J Cardiol*. 2017;228:558-562. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.193>
61. Hawkins MAW, Gathright EC, Gunstad J, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: A study with comprehensive neuro-psychological testing. *Heart Lung*. 2014;43:462-468. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.05.011>
62. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2019;31(4):491-504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
63. Livingston, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;8(396):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
64. Kremen WS, Beck A, Elman JA, et al. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:2021-2126. <https://doi.org/10.1073/pnas.1811537116>
65. Lee ATC, Richards M, Chan WC, et al. Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(7):697-703. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0657>

66. Xue B, Cadar D, Fleischmann M, et al. Effect of retirement on cognitive function: the Whitehall II cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):989-1001. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0347-7>
67. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, et al. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(2):115-126. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2513>
68. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, et al. Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(6):1130-1136. <https://doi.org/10.1111/jgs.15363>
69. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(5):424-431. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30065-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30065-8)
70. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD003160. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003160>
71. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019;96.
72. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-282. <https://doi.org/10.3233/JAD-130830>
73. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):186-193. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.498>
74. Barha CK, Davis JC, Falck RS, et al. Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front Neuroendocrinol*. 2017;46:71-85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.04.002>
75. Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.017>
76. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2019;366:l4414. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4414>
77. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, et al. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6:e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>
78. Sommerlad A, Ruedger J, Singh-Manoux A, et al. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(3):231-238. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316274>
79. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):7-16. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *S.S. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
80. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
81. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12 2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(12 2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>

Поступила
Received
Принята к печати
Accepted