

Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии

А.В.Фонякин¹, В.В.Машин², Л.А.Гераскина¹, В.Вл.Машин²

¹Научный центр неврологии РАМН, Москва;

²Ульяновский государственный университет

Одним из актуальных направлений кардионеврологии является изучение неврологических расстройств у пациентов с хронической патологией сердца. Выявленная в результате исследований взаимосвязь между кардиальной и церебральной дисфункцией у пациентов, не переносящих острые нарушения мозгового кровообращения, послужила основанием для появления терминов «кардиогенная деменция» [1], «кардиальная энцефалопатия» [2] или «кардиогенная энцефалопатия» (КЭ) [3]. КЭ по существу представляет собой мозговые расстройства сосудистого генеза, ассоциированные с длительно существующей кардиальной патологией: ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями сердечного ритма, приобретенными пороками и протезированными клапанами сердца [4–6]. Низкий сердечный выброс, «асимптомная» церебральная микроэмболизация, колебания артериального давления (АД) с эпизодами гипотонии, метаболические сдвиги могут явиться причиной церебральных расстройств [2, 3]. Изучение патогенетической роли кардиальной патологии в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) представляется актуальным, т.к. развитие сосудистых когнитивных расстройств ассоциируется с ухудшением жизненного прогноза. В статье представлен систематизированный анализ литературных сведений и материалов собственных исследований, посвященных данной проблеме.

Церебральные нарушения при ИБС

Анализу церебрального поражения при ИБС уделяется большое внимание [7, 8]. Показано, что коронарная патология является независимым фактором риска сосудистой деменции [9]. Выявлена связь между тяжестью коронарного атеросклероза, кальцинозом венечных артерий и повышенным риском когнитивных нарушений [10, 11]. Продемонстрировано, что в основе развития мозгового поражения при ИБС находится нарушение сократимости левого желудочка (ЛЖ) [12]. Снижение сердечного выброса сопровождается редукцией мозгового кровотока и ассоциируется со снижением когнитивных способностей [13], особенно у пожилых пациентов [13, 14]. Отмечена специфическая ассоциация низкого сердечного выброса с расстройствами высшей психической деятельности, в частности нарушением исполнительских функций (планирование и последовательность выполнения заданий) [15], и изменениями белого вещества головного мозга в области субкортикальных ядер [16, 17]. Хроническая редукция системной перфузии также может влиять на мозговой гомеостаз [14].

Однако даже в рамках этой хорошо изученной проблемы остаются нерешенные задачи. К примеру, насколько могут быть существенными церебральные нарушения у больных ИБС с сохранной систолической функцией ЛЖ и нормальным синусовым ритмом при отсутствии других гемодинамических факторов, сопряженных с ухудшением церебрального кровообращения (каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия – АГ). В конечном итоге это поможет определить потребность в неврологической помощи пациентам с хронической

и стабильной коронарной патологией, не предъявляющих активных «церебральных» жалоб.

Для оценки наличия и выраженности сосудистых церебральных расстройств при коронарной патологии нами были обследованы 53 пациента с ИБС; средний возраст составил $66,3 \pm 18,9$ года [18]. У всех имелась стенокардия напряжения II–III функциональных классов; 29 (55%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда. У 30% больных диагностирована АГ 1–2-й степени. Больные с АГ 3-й степени и атеросклеротическим стенозом магистральных артерий головы, превышающим 30%, в исследование не включались. В анамнезе у всех пациентов отсутствовали указания на острые нарушения мозгового кровообращения. Больные характеризовались стабильным течением коронарной патологии, сохранной систолической функцией сердца, нормальными значениями АД, достигнутыми в том числе и в результате базисной антигипертензивной терапии.

По совокупности жалоб и неврологического осмотра у 39 (74%) из 53 больных были диагностированы начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга. Для оценки глубины и специфичности нарушений когнитивной сферы пациентам проведено углубленное нейропсихологическое тестирование [19]. Наиболее часто регистрировались нарушения памяти (95% больных), в том числе слухоречевой (90%), зрительного и акустического гнозиса (90%), динамического (90%) и конструктивного праксиса (70%) и внимания (70%). Выявленность перечисленных расстройств варьировала от легкой степени до значительной.

Выявленные нарушения высших психических функций можно обобщенно классифицировать как: 1) нарушение общей работоспособности и истощаемость, неспецифические нарушения памяти; 2) нарушения целенаправленности деятельности, анализа, снижения уровня обобщения, отвлекаемость иperseverации, что свидетельствует о заинтересованности левой лобной доли больших полушарий; 3) трудности в зрительно-пространственном восприятии, обусловленные вовлечением правой теменно-затылочной области, и 4) нарушения понимания логико-грамматических отношений, указывающие на дисфункцию структур левой теменно-затылочной области. В целом выявленные нейропсихологические нарушения определенно свидетельствуют о диффузных церебральных изменениях.

Для понимания гемодинамических механизмов, лежащих в основе церебрального поражения у пациентов с коронарной патологией без выраженной АГ и атеросклероза прецеребральных артерий, при наличии сохранной систолической функции сердца необходимо обратиться к понятию системности сердечно-сосудистого поражения и тесной взаимосвязи органических нарушений. Так, ранее было показано, что даже «невывраженное» атеросклеротическое поражение сонных и позвоночных артерий (утолщение комплекса интима–медиа, плоские атеросклеротические бляшки) является маркером вовлечения в патологический процесс интрацеребральных артерий. В их просвете могут обнаруживаться структуры, напоминающие атеросклеротические бляшки и представляющие собой скопления макрофагов, содержащих липиды, среди которых

иногда видны гомогенные эозинофильные массы и пустоты [20]. При этом просвет сосуда может быть резко уменьшен или облитерирован. В отличие от атеросклеротических бляшек в таких структурах отсутствуют кристаллы холестерина, петрифицированные участки, лимфоцитарные инфильтраты, свежие и организованные кровоизлияния. Изменения микроциркуляторного русла при атеросклерозе артерий мозга складываются из двух компонентов: редукции русла как следствия гипоксии и микрососудистых конволютов, компенсирующих эту гипоксию [20]. Сужение просвета интракраниальных артерий наряду с нарушением функции эндотелия и ригидностью сосудистой стенки вызывает хроническую редукцию мозгового кровотока, появление диффузных или очаговых изменений вещества головного мозга и клинических признаков ЦВЗ.

Церебральные нарушения при ХСН

Одним из самых распространенных прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы является ХСН, наиболее частой причиной которой является АГ, ИБС и пороки сердца [21, 22]. Существует тесная связь между когнитивными расстройствами и сердечной недостаточностью. При этом снижение когнитивных функций оказывает достоверное влияние на показатели смертности у больных с ХСН старше 65 лет и рассматривается как независимый фактор риска летального исхода при данном заболевании.

Застойная сердечная недостаточность является фактором риска деменции у лиц пожилого возраста. По данным многоцентровых исследований, средний балл по шкале MMSE при сердечной недостаточности у пожилых больных был ниже по сравнению с пациентами без ХСН [23]. В результате метаанализа установлено, что распространенность когнитивных нарушений среди больных 70–79 лет с ХСН достигала 70% [24], а тяжесть когнитивных расстройств напрямую коррелировала со степенью выраженности ХСН [25]. Показано также, что усугубление ХСН ассоциируется с ухудшением показателей памяти и внимания, уменьшением толщины коры преимущественно в затылочных и теменных долях, а также выраженными диффузными изменениями белого вещества головного мозга и немными лакунарными инфарктами [26].

Одним из механизмов повреждения мозга у больных с ХСН является хроническая гипоперфузия. В условиях нарушенной сократимости ЛЖ падает сердечный выброс, и таким образом снижается уровень объемного кровотока в магистральных артериях головы, что неизбежно приводит к ухудшению церебрального кровоснабжения [27]. Кроме того, развитию когнитивных нарушений у больных с сердечной недостаточностью способствуют сопутствующие заболевания и метаболические сдвиги – низкий уровень альбумина, натрия и калия в плазме крови, гипергликемия [2, 28]. Полагают, что предиктором когнитивных нарушений у больных с ХСН может быть снижение систолического АД менее 130 мм рт. ст. Особенно высок риск когнитивных расстройств при сочетании ХСН с АГ [29].

Однако к неадекватному кровоснабжению мозга может привести не только контрактильная дисфункция ЛЖ. Развитие цереброваскулярных нарушений наблюдается и при диастолической сердечной недостаточности. Основным механизмом редукции мозгового кровотока при этом опосредован активацией многочисленных нейроэндокринных и системных процессов и развитием дисбаланса вазоконстрикторных (ангиотензин II и эндотелин) и вазодилатирующих медиаторов (эндотелийзависимый релаксирующий фактор, эндотелийзависимый деполаризирующий фактор, брадикинин, простагландин) [30]. На первых этапах эти ме-

ханизмы запускаются с целью поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза, нормализации сердечного кровотока и тканевой перфузии, но позже они начинают оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую гемодинамику, так как приводят к повышению общего периферического сопротивления сосудов и дальнейшему нарушению сократимости миокарда [31]. Нейроэндокринный дисбаланс в виде активации локальных нейрогормональных систем и выраженной дисфункции эндотелия инициирует процессы сосудистого ремоделирования: толщина стенок артерий увеличивается, а просвет уменьшается [31]. Все это приводит к уменьшению кровоснабжения органов, в частности, недостаточной перфузии головного мозга, что может результировать развитием и прогрессированием сосудистой церебральной патологии [32].

Церебральные нарушения при фибрилляции предсердий

По своей медико-социальной значимости фибрилляция предсердий (ФП) намного опережает другие виды кардиальных аритмий, что связано не только с ее широкой распространенностью, но и с тяжестью обусловленных ею органных осложнений, сопряженных со значительными моральными и материальными потерями [18, 33].

В ряде исследований продемонстрирована прямая взаимосвязь между ФП и риском деменции [6, 34]. В крупном клиническом наблюдении, в котором участвовали 952 мужчины пожилого возраста (от 69 до 75 лет), имеющие различные сердечно-сосудистые факторы риска, было показано, что наличие постоянной ФП ассоциируется со снижением когнитивных функций независимо от образовательного уровня, социального статуса, наличия АГ и показателей суточного мониторинга АД, наличия сахарного диабета (СД), предшествующего инсульта и состояния сократимости ЛЖ [35]. Предполагается, что в основе нарушения когнитивных функций при ФП помимо асимптомных эмболических инфарктов мозга лежат нарушения в системе гемостаза, периодическое снижение мозгового кровотока вследствие миокардиальной дисфункции, низкий сердечный выброс, транзиторные падения АД, в том числе – ортостатические [35].

Однако у лиц пожилого возраста не всегда можно объективно оценить собственное влияние кардиальной аритмии на состояние высших психических функций [36, 37]. Возрастная аккумуляция дегенеративных и сосудистых изменений, включая АГ, СД, ожирение, нарушения мозгового кровообращения, кардиальную патологию, не может не сказаться на церебральных функциях, что диктует необходимость проведения исследований с привлечением пациентов с ФП более молодого возраста, не отягощенных другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Недавно были опубликованы результаты сравнительного исследования, в котором средний возраст пациентов в группе ФП составил 60 лет, а в группе с синусовым ритмом – 64 года, то есть больные с ФП были даже несколько моложе [38]. В исследование не включались больные, ранее перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения и имевшие признаки очагового поражения головного мозга. Протокол исследования включал не только нейропсихологическое тестирование больных, но и измерение объема области гиппокампа (по данным магнитно-резонансной воллометрии). В результате было установлено, что способность к обучению, память, внимание и исполнительские функции были хуже у пациентов с ФП, и различие между группами сохранялось и после уравновешивания по другим факторам риска. При этом ухудшение когнитивного статуса коррелировало с уменьшением объема гиппокампа. Интересно отметить, что

при ФП прежде всего пострадали вышеперечисленные функции, тогда как оптико-пространственные и познавательные навыки, нарушающиеся в первую очередь при сосудистой деменции, были сохранены [38]. Это различие отражает особенности патофизиологических механизмов церебрального повреждения при ФП, где доминирует субклиническая кардиогенная микроэмболизация, в отличие от пациентов с АГ и СД отличающихся характерной перестройкой артерий микроциркуляторного русла. В настоящее время полагают, что гипотрофия и дисфункция гиппокампа при ФП определяются наибольшей чувствительностью и уязвимостью данного отдела мозга к многофакторному кардиогенному поражению.

Подходы к профилактике и терапии цереброваскулярных нарушений у больных с хронической кардиальной патологией

Многочисленные исследования, посвященные профилактике цереброваскулярных осложнений при кардиальной патологии, в основном посвящены предупреждению острых нарушений мозгового кровообращения [39, 40]. На сегодняшний день убедительно доказано, что профилактика инсульта у больных с кардиальной патологией основывается прежде всего на модификации образа жизни, базисной медикаментозной терапии и выполнении сосудистых реконструктивных операций. Так, адекватная антигипертензивная терапия с достижением целевых значений АД, адресная антитромботическая терапия с рациональным выбором медикаментозного средства, нормализация показателей липидного обмена, обоснованное хирургическое вмешательство на каротидных артериях способны предотвратить более половины всех инсультов [18]. В отношении профилактики хронических прогрессирующих цереброваскулярных нарушений, включая когнитивные расстройства, доказательная база не столь обширна и убедительна. Тем не менее очевидно единство подходов к снижению риска когнитивных расстройств при хронической кардиальной патологии и основных принципов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом [41].

В первую очередь, необходимо убедить «кардиологического» пациента в важности мероприятий по модификации образа жизни, направленных не только на снижение риска серьезных кардиальных осложнений, но и на сохранность высших психических функций. В настоящее время существуют доказательства снижения риска развития и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств при приверженности к средиземноморской диете, отказе от курения, уменьшении приема алкоголя, контроле массы тела и глюкозы крови, увеличении физической активности, когнитивной тренировке [42].

Антигипертензивная терапия, как правило, необходима большинству пациентов, страдающих хроническими формами кардиальной патологии. На сегодняшний день доказано, что терапия антигипертензивными средствами остается ведущим фактором профилактики острых и хронических ЦВЗ, включая когнитивные расстройства [18]. Наибольшая польза от терапии прямо ассоциирована с более ранним ее началом и продолжительностью. В ряде наблюдательных и сравнительных испытаний указывается на наименьший риск развития когнитивных расстройств и сосудистой деменции при лечении тиазидными диуретиками и блокаторами рецепторов к ангиотензину II по сравнению с другими сердечно-сосудистыми средствами [42]. В одном из плацебо-контролируемых исследований продемонстрировано снижение риска болезни Альцгеймера при лечении АГ с помощью пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [43].

Повседневной реальностью в кардиологической практике стало также применение гиполипидемических препаратов. Наличие коронарной патологии, инструментальных признаков атеросклероза, дислипидемии, СД является прямым показанием к назначению статинов, что существенно уменьшает риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [39]. В ряде исследований было продемонстрировано, что повышенный уровень общего холестерина, зарегистрированный в среднем возрасте, является предиктором будущих когнитивных нарушений, риск которых уменьшается при своевременном назначении статинов [44]. Подобные сведения были получены и в отношении риска сосудистой деменции [45]. В то же время в других плацебо-контролируемых исследованиях эта гипотеза не подтверждена [46, 47]. Более того, среди пожилых пациентов обнаружена связь между повышенным уровнем общего холестерина и снижением риска деменции [48]. Наряду с этим имеются отдельные сообщения, что использование препаратов, содержащих омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, оказывало благоприятное воздействие на когнитивную функцию у пациентов с начальными стадиями болезни Альцгеймера и умеренными когнитивными расстройствами [49].

Лечение тромбоцитарными антиагрегантами, столь широко применяемыми в кардиологической практике, тем не менее не обнаружило убедительных преимуществ в отношении когнитивного прогноза. По данным одних исследователей, ацетилсалициловая кислота улучшала когнитивный статус [50], тогда как другие авторы не идентифицировали у препарата церебропротективных свойств [51]. Также не было выявлено отличий показателей высших психических функций в зависимости от приема антитромботических средств у пациентов с ФП [38]. С другой стороны, назначение при ФП дигоксина было сопряжено с более высоким когнитивным потенциалом даже после уравнивания по другим факторам риска [38]. У больных с синусовым ритмом, напротив, связи между приемом дигоксина и результатами выполнения психологических тестов не получено. Выявленные различия могут иметь большое клиническое значение, и необходим дальнейший поиск направлений лечения пациентов с ФП, способных предотвратить деменцию либо замедлить ее прогрессирование.

Таким образом, сфера профилактики кардиогенных хронических цереброваскулярных нарушений достаточно многогранна и характеризуется как определенными достижениями, так и нерешенными задачами. Вопросы терапии прогрессирующих сосудистых мозговых расстройств составляют не менее сложную проблему, подробно освещаемую в соответствующих научных изданиях. Для коррекции когнитивных нарушений предложено большое количество лекарственных препаратов, традиционно обозначаемых как ноотропы [52]. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических, серотонинергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы. Применяются препараты с воздействием на различные специфические нейромедиаторные системы: холина альфосцерат, галантамин, ривастигмин, мемантин и другие. Можно говорить о том, что каждая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, но конкретная функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств.

С учетом персистирующей гемодинамической церебральной недостаточности препаратом выбора лечения хронических цереброваскулярных расстройств у кардиологических больных может выступать Актовегин®. Актовегин® оказывает многоплановое действие, связан-

ное с органонезависимым влиянием на метаболизм клеток, приводя к повышению потребления и использования кислорода, а также усилиению поступления в клетки глюкозы, благодаря чему активизируется клеточный метаболизм [53]. Актовегин® усиливает окислительные процессы, сдвигая баланс окислительно-восстановительных реакций в сторону окисления, что способствует повышению содержания высокоэнергетических фосфатов, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) и креатинфосфат. K.Schwabe показал, что Актовегин® активизирует внутриклеточные окислительные процессы и ускоряет не только энергетический, но и резервный метаболизм (что в случае заболевания сердца сопровождается усиленным накоплением гликогена и калия) [53].

J.Pichotka et al. продемонстрировали, что Актовегин® вызывает достоверное дозозависимое повышение потребления кислорода по сравнению с контролем [54]. L.Rammler с помощью фотометрии обнаружил, что Актовегин® обладает способностью повышать содержание АТФ в тканях [55]. Эти данные стали одним из первых наблюдений, показавших прямое позитивное влияние препарата Актовегин® на метаболизм головного мозга и миокарда. P.H.Chanh et al. изучали влияние препарата на дыхание, обмен веществ и системную гемодинамику при экспериментальной гипоксии и описали существенное повышение потребления кислорода и стимуляцию работы сердца [56,57]. Следовательно, Актовегин® обладает инсулиноподобным действием и стимулирует клеточный метаболизм, а также повышает потребление кислорода и выработку энергии. Эти эффекты были описаны в различных органах и тканях, что подтверждает представление о препарате Актовегин®, как стимуляторе, поддерживающем работу тканей, нуждающихся в поступлении энергии. В ряде клинических исследований показано, что применение препарата Актовегин® положительно влияет на когнитивные функции, улучшает психологические и поведенческие реакции, а также наиболее эффективно при легких и умеренных когнитивных нарушениях [58-61].

Заключение

Таким образом, общность сердечно-сосудистых факторов риска, генерализованный характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы так или иначе обуславливают параллельность протекания патологических процессов в сердце и головном мозге, и, вероятно, отличие заключается только в очередности клинической манифестации органного поражения. При наличии единичных факторов риска (ненадлежащий образ жизни, АГ, дислипидемия, СД и т.д.) трудно верифицировать истинную роль сердечной патологии в развитии хронических ЦВЗ. Тем не менее низкий сердечный выброс при ИБС и другой патологии, хроническая латентная микроэмболизация при ФП и приобретенных пороках сердца, метаболические расстройства при ХСН могут выступать в качестве ведущей причины церебральных нарушений, которые правомочно определить как КЭ. С другой стороны кардиальные расстройства (ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией, кальциноз коронарных артерий) могут служить маркером интракраниальной микроангиопатии различного генеза. Однако в кардиологической практике вне зависимости от этиологической составляющей всегда важно своевременно диагностировать неврологические расстройства на самой ранней, в том числе субклинической стадии с целью как можно более своевременного начала терапии. При ведении кардиологических пациентов ведущее практическое значение имеют мероприятия, направленные не только на оптимизацию сердечной деятельности и предупреждение острых сердечно-сосудистых катастроф, но и обеспечение метаболических потребностей головного мозга, и профилактику цереброваскулярных расстройств.

Литература

1. Cardiac dementia. Editorial. *Lancet* 1977; 1: 27–8.
2. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship. *Neurology* 2006; 66: 99–101.
3. Машиш ВВ, Машиш ВВл., Фоякин АВ и др. Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». Под ред. МАПирадова и АВ.Фоякина. М., 2008: 60–3.
4. Машиш ВВ, Фоякин АВ, Машиш ВВл. и др. Церебральная гемодинамика и состояние эндотелиальной функции у больных с артериальной гипертензией и кардиальной патологией. *Артериальная гипертензия*. 2009; 4: 419–22.
5. Васицкий НР, Машиш ВВл., Фоякин АВ и др. Сосудистое поражение мозга у больных с пороками сердца. *Ульяновский медицинский биологический журнал*. 2011; 1: 18–23.
6. Elias MF, Sullivan LM, Elias PK et al. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 214–22.
7. Подлеснова ЕЮ. Патогенетические варианты цереброваскулярных нарушений при ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2004.
8. Bladin CbF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2179–82.
9. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology* 2005; 64: 1548–52.
10. Rosano C, Naydeck B, Kuller LH et al. Coronary artery calcium: associations with brain magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive status. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 609–15.
11. Vidal JS, Stigurdsson S, Jonsdottir MK. Coronary artery calcium, brain function and structure: the AGES-Reykjavik Study. *Stroke* 2010; 41: 891–7.
12. Jefferson AL, Tate DF, Poppas A et al. Low cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1044–8.
13. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 122: 690–7.
14. Grubn N, Larsen FS, Boesgaard S et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* 2001; 32: 2530–3.
15. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 477–83.
16. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke* 2002; 33: 972–6.
17. Shibata M, Obtani R, Ibara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2004; 35: 2598–603.
18. Практическая кардионеврология. Под ред. ЗАСуслиной и АВ.Фоякина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
19. Лурья АР. Высшие корковые функции и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.: Издательство Московского университета, 1969. Изд. 2-е, доп.
20. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009.
21. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). М., 2010 (www.ossn.ru).
22. Simone G, Greco R, Mureddu GF. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152–7.
23. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J* 2001; 31: 290–5.
24. Acanfora D, Trogano I, Iannuzzi GI et al. The brain in congestive heart failure. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 23: 247–56.
25. Cohen MB, Mather PJ. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. *Am J Geriatr Cardiol* 2007; 16: 171–4.
26. Акимова Н.С., Персаивили Д.Г., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная недостаточность*. 2011; 5: 282–5.
27. Saba M, Muppala M, Castaldo JE et al. The impact of cardiac index on cerebral hemodynamics. *Stroke* 1993; 24: 1686–90.
28. Halling A, Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. *Eur J Gen Pract* 2006; 12: 114–9.
29. Zuccali G, Onder G, Pedone C et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2001; 57: 1986–92.
30. Сумин АН, Касьянова Н.Н., Масин АН. Эндотелиальная функция при различных режимах электростимуляции мышц у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2004; 5: 17–1.
31. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications heart function. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 318–25.
32. Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D et al. Cognitive deficits in chronic heart failure. *Nurs Res* 2010; 59: 127–39.
33. Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P et al. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387–90.
34. O'Connell JE, Gray CS, French JM, Robertson IH. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 386–9.
35. Kilander L, Andren B, Nyman H et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function. A cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816–20.
36. Park H, Hildreth A, Thomson R et al. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007; 36: 157–63.
37. Rastav S, Verkkoniemi A, Polvikoski T et al. Atrial fibrillation, stroke and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke* 2007; 38: 1454–60.
38. Knecht S, Oelschlaeger Ch, Duming Th et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125–32.
39. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. П.Г.Озанова. 2-е изд. М.: Силуция-Полиграф, 2009.
40. Goldstein LB, Bushnell CbD, Adams RJ et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
41. Gorelick PbB, Bowler JV. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2010; 41: e93–e98.
42. Gorelick PbB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–713.
43. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1996; 350: 757–64.
44. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 75–80.
45. Solomon A, Kanstareholt I, Ngandu T et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1006–9.
46. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD003160.
47. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010; 257: 85–90.
48. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005; 64: 1689–95.
49. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C et al. Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 184–99.
50. Nilsson SE, Jobansson B, Takkinen S et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged > or = 80 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 313–9.
51. Kang JH, Cook N, Manson J et al. Low dose aspirin and cognitive function in the Women's Health Study cognitive cohort. *BMJ* 2007; 334: 987.
52. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. Справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
53. Schwabe K. Experimentelle Untersuchungen mit einem eiweißfreien Extrakt aus Vollblut von Kälbern mit hoher RES-Aktivität. *Arzneimittel. Drug Research* 1966; 16: 364–370.
54. Pichotka J, Jager KH, Pape J et al. Wirkung eines Blutextraktes auf den Stoffwechsel einfacher Systeme. *Arzneimittel-Forschung. Drug Research* 1965; 15: 754.
55. Rammler L. Actibaemyl/ATP-Konzentrationen in Meerschweinchen-Gerbimbogenaten. Internal Company Report, Pharmakologische Abteilung Hormon-Chemie München, 1974.
56. Cbanb PH, Cbanb AP, Basile JP et al. Cardiovascular activity of a deproteinized blood extract. *Arzneimittel-Forschung. Drug Research* 1980; 30: 1874–1877.
57. Cbanb PH, Cbanb AP, van Thoai MN et al. Effects of deproteinized blood extract on respiratory and hemodynamic modifications induced by hypoxia in the anaesthetized animal. *Arzneimittel-Forschung. Drug Research* 1980; 30: 1508–1510.
58. Riederer P. Comment on the mechanism of action of Actovegin. *Study Report UL 4956/Psychiatrische Universität Würzburg* July 1992.
59. Янсен В, Брукнер Г.В. Лечение хронической церебральной недостаточности с использованием драже Актовегина форте (двойное слепое плацебо контролируемое исследование). *РМЖ* 2002; 12-13: 543–546.
60. Куц Г, Шуман Г. Использование Актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. *Неврология* 2004; 9: 40–44.
61. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции. *РМЖ* 2003; 4: 216–220.

Индекс лекарственных препаратов:

Депротенизированный гемодериват из телячьей крови: Актовегин® (Никомед)