

Роль сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений, в том числе при COVID-19

Евдокимова А. Г.¹, Стрюк Р. И.¹, Евдокимов В. В.¹, Кипарисова Е. С.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГБУ ФНКЦ Академия последипломного образования ФМБА РФ, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Евдокимова Анна Григорьевна*, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3310-0959

Стрюк Раиса Ивановна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2848-046X

Евдокимов Владимир Вячеславович, д-р мед. наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3910-2488

Кипарисова Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФМБА, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8956-3771

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой сложное неврологическое заболевание с длительным латентным периодом, которое относится к группе нейродегенеративных заболеваний головного мозга. Это самая распространенная нейрогериатрическая патология, в основе которой важную ключевую роль играет накопление бета-амилоидного белка в виде амилоидных бляшек и Тау-белка (pTau), образующего нейрофибрилярные клубочки в телах нейронов, обусловленных генетическими факторами. Однако установлено, что значимым фактором риска являются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе, артериальная гипертензия. Ранними проявлениями БА выступают когнитивные нарушения, с которыми в реальной клинической практике первыми сталкиваются врачи первичного звена здравоохранения: врачи общей практики, терапевты,

кардиологи, неврологи. Кроме того, установлено, что в связи с пандемией значительно выросло количество больных с БА. Когнитивные нарушения — наиболее частые неврологические осложнения в постковидном периоде, поэтому, своевременная их диагностика и коррекция позволят замедлить прогрессирование БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, COVID-19, нейропротективная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 09.02.2023

Принята: 28.04.2023



Для цитирования: Евдокимова А. Г., Стрюк Р. И., Евдокимов В. В., Кипарисова Е. С. Роль сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений, в том числе при COVID-19.

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 38(11): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-38-5-17

The role of cardiovascular diseases in the development of Alzheimer's disease and cognitive impairment, including COVID-19

Evdokimova A. G.¹, Stryuk R. I.¹, Evdokimov V. V.¹, Kiparisova E. S.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

² Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.

AUTHORS

Anna G. Evdokimova *, MD, PhD, professor, Department of Internal Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3310-0959

Raisa I. Stryuk, MD, PhD, professor, head of the Department of Internal Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vladimir V. Evdokimov, MD, PhD, professor, Department of Functional Diagnostics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-3910-2488

Elena S. Kiparisova, MD, PhD, professor, Department of Neurology and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8956-3771

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a complex neurological disease with a long latency period, which belongs to the group of neurodegenerative diseases. It is the most common neurogeriatric pathology that is characterized by the accumulation of beta-amyloid protein in the form of amyloid plaques and Tau protein (pTau) forming neurofibrillary glomeruli in the neuronal bodies due to genetic factors.

However, cardiovascular diseases, including arterial hypertension, has been found to be a significant risk factor. Early manifestations of AD include cognitive impairment, which in real clinical practice is first encountered by primary care physicians: general practitioners, internists, cardiologists, neurologists. In addition, due to the COVID pandemic the number of patients with AD has significantly increased. Cognitive impairment is the most

frequent neurological complication in the post-covid period, therefore, its timely diagnosis and correction will allow to slow down the progression of AD.

Key words: Alzheimer's disease, cognitive impairment, arterial hypertension, COVID-19, cholinesterase inhibitors, neuroprotective therapy.

Conflict of interest: none declared.

Received: 09.02.2023

Accepted: 28.04.2023

For citation: Evdokimova A.G., Stryuk R.I., Evdokimov V.V., Kiparisova E.S. The role of cardiovascular diseases in the development of Alzheimer's disease and cognitive impairment, including COVID-19. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 38(11): 5-17. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-38-5-17

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
БА — болезнь Альцгеймера
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДЭ — дисфункция эндотелия
ДЭП — дисциркуляторная энцефалопатия
ДЛП — дислиппротеинемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КН — когнитивные нарушения
КР — когнитивные расстройства
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнито-резонансная томография

НФК — нейрофибриллярные клубочки
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СМАД — суточное мониторирование АД
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистая система
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
ФР — факторы риска
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ЭХО-КГ — эхокардиография
Adas-cog-Alzheimer disease assessment scale —
cognitive

Болезнь Альцгеймера (БА) — это неврологическое, неизлечимое, дегенеративное (атрофическое) заболевание головного мозга, выражающееся в виде быстро прогрессирующего снижения умственных и интеллектуальных способностей человека. Впервые это заболевание описал в 1906 г. Алоис Альцгеймер, профессор неврологии и психиатрии из Франкфурта. Впоследствии оно было названо его именем.

В связи с увеличением продолжительности жизни отмечается рост числа людей, страдающих КН и деменцией. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БА является наиболее частой причиной слабоумия в пожилом и старческом возрасте и достигает у лиц старше 80 лет 50% от всех случаев деменций. ВОЗ признает БА одной из 4-х главных медико-социальных проблем современного общества. Это шестая по счету из наиболее частых причин смертности во всем мире (3-я причина смерти в экономически развитых странах), и число смертельных исходов устойчиво растет. Если по данным ВОЗ в 2015 году 46,8 млн человек страдало деменцией, то к 2050 г. число таких людей утроится. Ведение больных с БА экономически весьма затратно, так в 2015 г. глобальные расходы на мероприятия, связанные с деменцией, составили 818 млрд долларов США, из них 85% расходов приходилось не на медицинскую помощь, а на социальные и семейные расходы. БА может привести к глобальному кризису здравоохранения и социального обеспечения в ближайшие 20 лет [1, 2]. Поэтому вопросы ранней диагностики этой патологии, поиски оптимального и своевременного лечения весьма актуальны.

Установлено, что наследственные случаи БА составляют около 1%, остальные случаи носят спорадический характер: 13% — у лиц старше 65 лет; 50% — старше 80 лет.

В России БА страдают 1,4 млн (4,5%) пожилых больных. В Москве каждый 21-й человек старше 60 лет имеет данную патологию. Профессор В. Захаров подчеркнул в своем выступлении на V Всероссийском конгрессе по геронтологии и гериатрии, что БА широко распространенное, но мало известное и трудно диагностируемое заболевание, не все больные выявляются на латентной стадии, поэтому реальная картина выглядит еще печальнее [3].

MMSE-Mini — Mental State Examination
MoCa — Монреальская шкала оценки КР

Причины развития болезни

Этиология БА до конца не изучена. Предполагается, что ряд факторов риска (ФР), наличие ApoE-4, воспалительные маркеры приводят к каскаду патологических реакций в головном мозге, и в течение десятилетия развивается нейродегенеративное заболевание альцгеймеровского типа, вплоть до деменции.

Патогенез развития заболевания остается не уточненным, и предполагаются следующие гипотезы:

- 1-я холинергическая гипотеза. БА вызывается снижением синтеза нейромедиатора ацетилхолина.

- 2-я амилоидная — происходит накопление бета-амилоидного белка, обусловленное генетическими факторами, с формированием бляшек между нейронами. Ген, кодирующий амилоид-прекурсор-протеин (АПП), из которого образуется бета-амилоид расположен на 21 хромосоме). Отмечается отложение амилоида в стенках мелких сосудов паутинной оболочки и коре головного мозга у всех больных с БА (рис. 1).

- 3-я клубочковая или тау-гипотеза, согласно которой на фоне оксидативного стресса наблюдаются нарушения в структуре Тау-белка (рис. 2), его агрегация и трансформация в нейрофибриллярные клубки (НФК) путем образования патологических связей с окисленными белками [3, 4].

На фоне гибели нейронов развивается атрофия головного мозга (гиппокампа височных и темных долей). Амилоидные бляшки сдавливают структуры нейрона, нарушают связи этих нейронов с другими клетками и приводят их к гибели. Эти изменения сокращают число нервных клеток до 30% и более. Когда количество нервных клеток и связей между ними снижается критически, мозг перестает справляться со своими функциями.

Формы болезни Альцгеймера (по МКБ-10)

1. БА с ранним началом до 65 лет, пресенильная деменция тип 2 (F 00.0)

2. БА с поздним началом (после 65 лет, сенильная деменция тип 1) (F 00.1)

3. БА атипичная, смешанная, в том числе и сосудистая деменция (F 00.2)

— Пресенильный тип характеризуется быстрым прогрессированием с развитием афазии, апраксии,

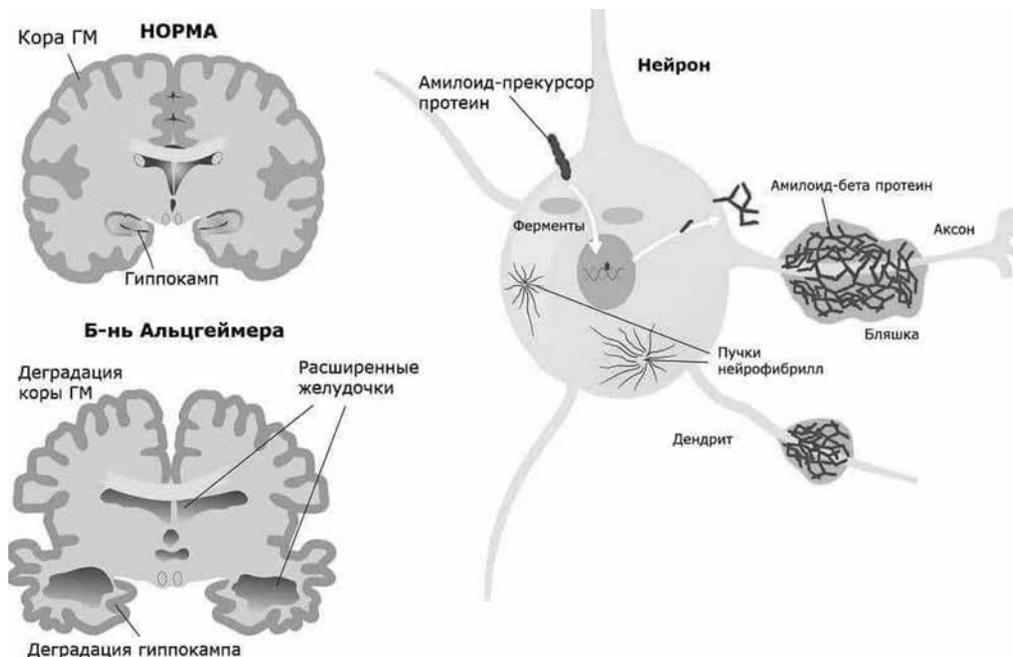


Рис. 1. Патогенетические схемы развития БА

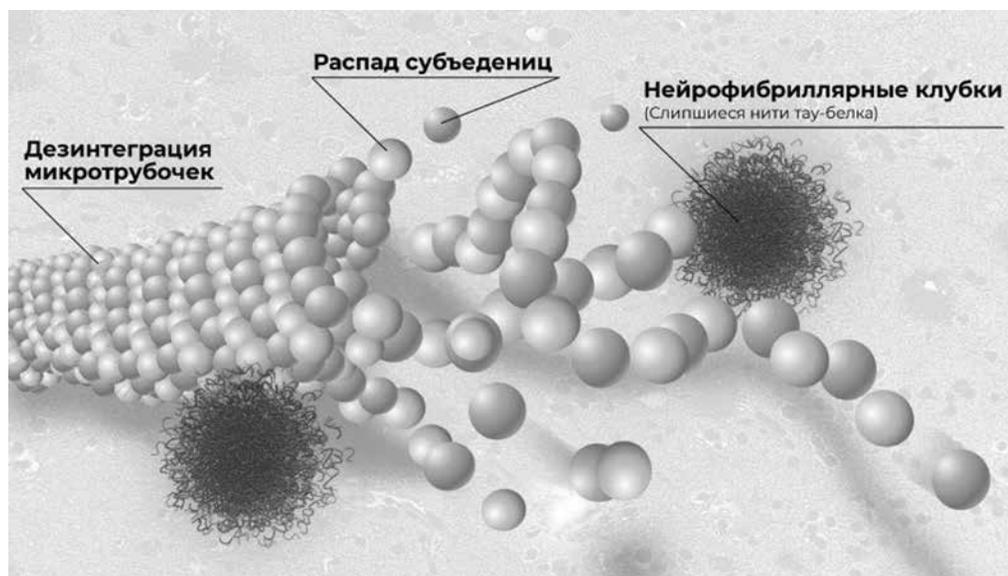


Рис. 2. Схема образования Тау-белка

агнозии, алексии. Часто имеет семейный анамнез БА или синдрома Дауна. Гомогенная структура синдрома: афато-апракто-агностическая деменция.

— Сенильный тип развивается после 65 лет, медленно прогрессирует. Доминирует нарушение памяти, конфабуляции, как правило, возникают спорадические случаи. Различные клинические типы деменции.

Факторы риска развития БА: пожилой возраст, семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при раннем начале деменции до 60 лет; ССЗ, неконтролируемая АГ в среднем и пожилом возрас-

те, атеросклероз магистральных сосудов головы, дислиппротеинемия (ДЛП); АГ во время беременности (связано с повышенным риском развития ФН даже спустя десятилетия после родов); нарушение углеводного обмена, ожирение (метаболический синдром), черепно-мозговые травмы, гиподинамия, курение, хроническая гипоксия, гипергомоцистеинемия, нарушение сна, дефицит витаминов группы В, фолиевой кислоты; женский пол; низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в течение жизни, эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте [5–7].

Клиническое течение БА, стадии заболевания

Американский психиатр Нейл Бухгольц отлично объяснил разницу между банальной забывчивостью и тем, что происходит при БА: если Вы забываете, куда положили ключи, — это еще не болезнь, но если Вы не знаете, что надо делать с ключом, для чего они предназначены, — вот это уже проблема».

На 1-й стадии заболевания (инициальная стадия): постепенное развитие КН — легкие субъективные и объективные нарушения кратковременной памяти, внимания, затруднения в пространственной ориентации, ошибки в профессиональной деятельности. Могут отмечаться депрессивные расстройства. Нормальное функционирование. Первые симптомы часто путают с проявлениями старения или реакцией на стресс и могут выявляться при детальном нейровегетативном тестировании. Подобные когнитивные расстройства появляются за 8 лет постановки диагноза.

2-я стадия мягкой деменции (шкала оценки психического статуса — MMSE 19–26): легкие нарушения памяти, трудности усвоения новой информации, выполнения сложных бытовых задач, ориентировки в пространстве, ограничение интересов, снижение инициативы, продолжительностью до 1 года.

3-я стадия умеренной деменции (MMSE 10–18): прогрессирует когнитивный дефицит (апраксия, афазия, агнозия, алексия, акалькулия, аграфия), потеря долговременной памяти, нарушается усвоение текущей информации и функционирование в быту.

4-я стадия деменции (MMSE 0–9): тотальный распад интеллекта. Ажитация, нарушение ритма сна, тотальная несостоятельность в быту, в выполнении гигиенических навыков, кахексия, эпилептиформные приступы [5]. Последняя потеря функций ведет к смерти в основном от ССЗ.

Для постановки диагноза БА следует помнить о законе Ребо: «утрачиваются недавно приобретенные знания и навыки, а давние — утрачиваются в последовательности, обратные той, которые приобретались в процессе жизни (то есть больной в начале болезни вспоминает о далеком прошлом, а что было вчера или в недалеком прошлом — не помнит).

Современные методы диагностики

Современные методы диагностики включают в себя:

1) методы нейровизуализации: КТ, МРТ. ПЭТ наиболее четко определяет патологические признаки БА в виде амилоидных бляшек и Тау-белков в нейроне.

2) определение биомаркеров в ликворе спинномозговой жидкости: снижение содержания бета-амилоида и повышение концентрации тау-протеина. Исследование проводят на мягкой и умеренной стадии заболевания, когда еще не развилась деменция.

3) нейро-психологическое тестирование для установки степени тяжести заболевания и оценки эффективности терапии.

MMSE-тест — краткая шкала оценки психического состояния, позволяет определить по баллам степень тяжести заболевания (мягкая, умеренная, тяжелая). Тест «рисования» часов, копирования часов, тест на отсроченное воспроизведение и др. [1, 5, 6].

Лечение БА

Следует отметить, что идеального препарата для лечения и профилактики БА нет. Цель проводимой терапии — это предотвращение прогрессирования КН и деменции.

«Золотым стандартом» для преодоления холинергического дефицита и улучшения когнитивных функций является назначение ингибиторов антихолинэстеразы (донепезил, велаксин) и препаратов-донаторов ацетилхолина (холина альфосцерат, глиатилин, церетон). Терапевтический эффект и безопасность этой группы препаратов доказаны в многочисленных отечественных и зарубежных клинических исследованиях при мягкой и умеренной стадиях заболевания, потенциально способны предотвратить или отсрочить деменцию [8]. Проведенное двойное слепое многоцентровое 2-летнее исследование ASCOMALVA, в котором оценивалась эффективность комбинированной терапии донепезила и глиатилина у больных хронической ишемией головного мозга и БА. В группе больных с БА были получены достоверно значимые положительные результаты по шкалам оценки КН, согласно MMSE и ADAS-cog.

Велаксин относится к антдепрессантам, но обладает косвенным влиянием на холинергические рецепторы в виде побочного фармакологического эффекта.

Нейропротективная терапия для сохранения жизнеспособности нейронов: блокаторы глутаматных рецепторов: акатинол мемантин, ноотропы, диваза, антиоксиданты, нейромедиаторы-церебролизин. Применение указанных препаратов достаточно полно описано в публикациях. Относительно новым препаратом является Диваза — инновационный препарат, который представляет собой антитела к мозговому белку S-100 и антитела к эндотелиальной NO-синтазе.

Для улучшения нейротрансмиссии необходимо улучшение кровотока и самого узкого сегмента кровотока — микроциркуляторного русла. Чтобы доставить холинэргические препараты, ноотропы, кислород, глюкозу и другие метаболические средства необходимо улучшить микроциркуляторное звено кровообращения головного мозга, увеличить эластичность и деформируемость эритроцитов, их способность к прохождению в самых узких сегментах капилляров. Примером такого препарата может быть нафтидрофурил, влияющий на микроциркуляцию с доказанным положительным эффектом на когнитивные функции (вазодилатирующее действие, улучшает реологию крови и тромбоцитарное звено гемостаза, увеличивает концентрацию АТФ, уменьшает оксидативный стресс, повышает устойчивость клеток мозга к гипоксии). С точки зрения кардиолога — это важный момент в ведении больных с БА — назначить поставщик холина и другие препараты в сочетании с препаратами для улучшения микроциркуляции. Анализ 9 рандомизированных слепых, плацебо-контролируемых исследований с включением 847 больных с БА, сосудистой деменцией и смешанной деменцией показал: улучшение поведенческих и когнитивных функций; повышение функциональной активности больных; хорошую переносимость нафтидрофурила [8].

Рекомендуется проводить коррекцию ФР развития БА, особенно ССЗ, метаболических ФР развития ССЗ (ожирение, АГ, нарушение углеводного и липидного обмена).

Следует избегать без должного основания назначать препараты, ухудшающие КФ (бензодиазепины, антиконвульсанты, антипсихотики, центральные холинолитики, препараты дигиталиса) [9].

Обсуждение вопроса взаимоотношений ССЗ и БА

В развитии БА играют важную роль ССЗ, имеющие генетические основы. В настоящее время обнаружена связь множества генетических полиморфизмов с развитием ССЗ. На современном этапе уже установлено, что хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), достигшие эпидемических масштабов, вызывают 71 % смертей, в основном за счет ССЗ, онкологии, ХОБЛ и СД. Развитие их обусловлено модифицированными факторами риска, в числе которых значимое место занимают АГ, СД, ожирение, курение, гиподинамия. Выявлено, что развитие ХНИЗ возможно при определенном сочетании поведенческих ФР с генетическими. Таким образом, вырисовывается определенная взаимосвязь БА и ССЗ на

уровне индивидуального генома с экспрессией генов в разных клетках организма. Несомненно, что роль кровообращения в макро- и микроциркуляторном русле играет важную роль в гомеостазе головного мозга. Именно через кровоток поступают в головной мозг не только необходимые метаболиты, лекарства для нормального функционирования нейронов, но и различные свободно-радикальные окислы, провоспалительные цитокины, вазоконстрикторы при дисфункции эндотелия (ДЭ), лежащей в основе развития кардио-церебрального континуума (КЦК) и, в конечном итоге, развиваются нейродегенеративные изменения в головном мозге с гибелью нейронов.

Таким образом, имеется неразрывная связь ССЗ с накоплением бета-амилоида, который еще больше приводит к воспалительным реакциям, приводящим к гибели нейронов головного мозга. Остается открытым вопрос, почему не вымывается бета-протеин из головного мозга, чем обусловлено его накопление? Почему в нейроне накапливается Тау-протеин? Возможно, имеет место нарушение мозговой ауторегуляции на фоне развития АГ, которая является толчком развития гипертонической энцефалопатии, вплоть до деменции. Представленная упрощенная схема начинает претендовать на то, чтобы назвать БА новой сердечно-сосудистой патологией.

Во всем мире проводятся исследования по изучению патогенетических механизмов и разработке действующих лекарств при БА. Наша задача, обратить внимание первичного звена здравоохранения на существующую очень серьезную проблему кардио-церебральных взаимоотношений и любую кардиальную патологию считать маркером патологии мозга, в том числе и БА. Необходимо проведение крупномасштабных исследований для выявления степени взаимосвязей и дальнейшего уточнения механизмов предотвращения развития БА.

Возраст — это не модифицируемый ФР развития ССЗ и БА, особенно в старших возрастных группах. Основным механизмом клеточного старения является оксидативный стресс, который приводит к прогрессированию старения и укорочению концевых участков ДНК-теломер. Измерение теломер у больных с ССЗ, возможно и при БА, оно имеет прогностическое значение и может способствовать выявлению лиц, уже нуждающихся в профилактических мерах, способствующих предупреждению заболеваний. Ряд эпигенетических исследований также доказали большое значение микро-РНК в патогенезе инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности

(ХСН). Кроме того, необходимо учитывать роль метагенома — генетического материала микробиоты, участвующей в гомеостазе организма в целом и являющейся важным фактором биохимических взаимодействий. Уже установлены связи метагенома (был расшифрован в 2010 г.) с развитием АГ, нарушением липидного обмена, ожирением и другими заболеваниями. Механизмы взаимодействий метагенома с организмом человека находятся в стадии изучения и до конца не раскрыты. Возможно, дальнейшие эпигенетические исследования с учетом метагеномного статуса позволят выявить более точные мишени, указывающие на возможность развития ССЗ и БА. Поэтому весьма актуальным является персонализированный подход в диагностике и лечении заболеваний ХНИЗ [10]. Идея персонализированной медицины уже разрабатывается, и в России производятся действия по внедрению в клиническую практику генетических панелей, чтобы оценить эффективность лекарств. Предпринимаются разработки генетического индивидуального паспорта для создания программ профилактики развития ХНИЗ, в том числе ССЗ и БА.

Развитие КН как осложнение COVID-19

Находясь в условиях пандемии коронавирусной инфекции, выявляются негативные влияния SARS-CoV-2 на развитие КН не зависимо от тяжести течения заболевания. ФР развития КН являются: пожилой возраст, сопутствующие заболевания (АГ, СД, ожирение, ХОБЛ). Отмечается лавинообразное распространение когнитивных и психоэмоциональных расстройств после перенесенного COVID-19. Среди неврологических осложнений деменция заняла третье место и составила 0,7%, что в 1,7 раза превысило среднестатистический популяционный риск [11, 12]. Негативное влияние опосредовано прямым нейротоксичным действием вируса на клетки мозга. SARS-CoV-2 после протеолитического расщепления своего белка S-сериновой протеазой связывается с трансмембранным АПФ-2 для проникновения в пневмоциты 2 типа, макрофаги, кардиоциты, перициты (периваскулярные клетки, расположенные на капиллярах), вызывая эндотелиит с тромбозом мелких и крупных сосудов. Особенно много перицитов в головном мозге и системе гематоэнцефалического барьера, повышается его проницаемость; в паренхиму мозга поступает фибриноген, вирусные частицы, иммунокомпетентные клетки, что индуцирует воспалительный процесс, развивается вазогенный отек, окислительный стресс, активация микроглии (макрофагов) ЦНС.

Еще один фактор — социальная изоляция. Было отмечено, что у 50% больных с легкими КН и БА наблюдается выраженное снижение КФ, а у каждого шестого больного — делирий. Отмечаются нарушения походки и тревожно-депрессивные расстройства. После перенесенной коронавирусной инфекции молниеносно (1–6 мес) манифестируется БА [3]. Таким образом, новая коронавирусная инфекция может приводить к развитию клинических симптомов БА. Поэтому врачам надо быть настороженными в плане выявления этих симптомов для своевременного назначения базисной терапии с препаратами, улучшающими микроциркуляцию головного мозга. Дополнительная терапия постковидного синдрома включает назначение: витаминов, в том числе витамина Д, микроэлементов (селена, магния, цинка, железа), антитромботических препаратов при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных рисках, антигипоксантов и антиоксидантов, ноотрофической поддержки, статинов (при сердечно-сосудистом и цереброваскулярных рисках), анксиолитиков.

КН у кардиологических больных (точка зрения кардиолога)

Установлено, что развитие ССЗ увеличивает риск развития КН и психоэмоциональных расстройств в 2–3 раза, по сравнению со здоровыми лицами и составляет 40%, что приводит к ухудшению прогноза вследствие сердечно-сосудистых событий, (включая суицид), эти больные умирают в среднем на 20 лет раньше, чем население в целом (Lancet, 2018). Наиболее значимым и наиболее изученным является главный ФР развития ССЗ — это АГ, которая служит ФР развития БА, а также утяжеляет прогноз коронавирусной инфекции, особенно в постковидном периоде. КН отмечаются на всех стадиях АГ и достаточно полно представлены в печати.

КФ — сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивает целенаправленное взаимодействие с ним.

Выделяют пять основных функций: гнозис, праксис, интеллект, память, речь.

- Гнозис — восприятие информации, способность соединить элементарные ощущения и целостные образы. Больной при агнозии видит предмет, может его описать, но не узнает его.

- Праксис — произвольное, целенаправленное двигательное действие, больные при апраксии не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка, несмотря на отсутствие пареза.

• Интеллект — способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задачи, построению умозаключений. Память — способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию. Причем субъективные жалобы больных на память не соответствуют истинным ее нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования.

• Речь — способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальными способами (словами) [1, 11].

Для оценки КН рекомендуется проводить нейропсихологическое тестирование, которое позволяет выявить и оценить КР. В амбулаторной практике удобно применять наиболее оптимальный тест «Мини-ког» (Borson S. 2000 г.). Представляющая собой комбинация теста на запоминание трех слов и рисования часов: 1) повторить за врачом и запомнить 3 слова (например, яблоко, круг, стул); 2) нарисовать циферблат со стрелками и поставить время (например, без 10 минут час); 3) назвать 3 слова, которые запомнились в начале теста. Интерпретация теста следующая: если больной вспомнил одно или 2 слова, то анализируется рисунок часов. Если правильный, то когнитивного расстройства (КР) нет, если неправильный, то КР есть. Чувствительность теста составляет — 99 %, специфичность — 93 %. Тест можно проводить у пациентов с нарушением речи и языковым барьером.

Болезни ССС, в том числе инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ) занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и обеспечивают высокий процент инвалидизации работоспособного населения. Известно, что в основе острых и хронических поражений головного мозга лежит целый ряд ССЗ, однако, ведущими из них остаются: ИБС, АГ, ХСН, нарушения ритма (чаще — фибрилляция предсердий), ДЛП, приобретенные пороки сердца и протезирование клапанов сердца.

Роль ССЗ в развитии цереброваскулярных нарушений

В последнее десятилетие выявление взаимосвязи между кардиальной и церебральной патологией привело к такому междисциплинарному направлению в медицине как кардионеврология. Одним из важных направлений кардионеврологии является изучение неврологических расстройств у больных с кардиальной патологией [11]. В современной литературе появились термины: «кардиогенная энцефалопатия», «кардиогенная деменция», КЦК

и др. Поэтому, своевременное выявление хронических кардиальных заболеваний, приводящих к прогрессированию цереброваскулярной патологии, а уточнение патогенетических механизмов позволит оптимизировать профилактику и лечение больных с указанными коморбидными состояниями. Следует подчеркнуть, что данная проблема является не только чисто медицинской, но и очень важной социальной проблемой.

В основе развития кардио-церебральных заболеваний лежат общие ФР: АГ, ДЛП, СД, курение, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, несбалансированное питание, гиподинамия, длительные психоэмоциональные стрессы и т. п., вызывающие генерализованный характер ремоделирования ССС, параллельность развития патологических процессов в сердце и головном мозге. Общим в патогенезе кардионеврологической патологии является развитие активного свободно-радикального окисления (СРО). СРО — это процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода — супероксидантов, перекиси водорода, гидроксильного радикала.

Порой трудно выделить истинную роль сердечной патологии в развитии хронической цереброваскулярной болезни (ЦВБ). Но все же можно отметить основную причину развития ЦВБ — это сердечно-сосудистая патология, а именно:

- ИБС (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ);
- АГ и гипертонические кризы;
- кардиогенные эмболии церебральных сосудов;
- кардиогенные синкопальные состояния с развитием постишемической энцефалопатии;
- ДЛП и гиперхолестеринемия;
- атеросклероз как экстра, так и интракраниальных сосудов;
- неврологические осложнения инфекционного эндокардита.

ССЗ могут приводить к развитию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), в основе которой лежат следующие патогенетические аспекты: нарушение ауторегуляции мозгового кровотока; ухудшение реологических свойств крови; ДЭП; ДЛП; внутрисосудистая активация гемостатического потенциала.

При ДЭП развивающийся «ишемический каскад» приводит к биохимическим нарушениям, этапы которых представлены в виде:

- снижения кровотока и содержания кислорода;
- образования циклических нуклеотидов и утилизации кислорода;
- выброса эйкозаноидов, накопления кальция, активации протеаз;
- развития оксидативного стресса и местных воспалительных реакций;
- нарушения функционирования эндотелиоцитов и развития блока микроциркуляции.

Указанные звенья патологического «каскада» в условиях ишемии/гипоксии, развивающиеся при ДЭП, на всех этапах ее развития приводят к КР — прогрессирующему состоянию, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, если у пациента определяется умеренные КР, то через год у 5–15% разовьется деменция, а через 5 лет деменцией будут подвержены уже 100% больных [1]. Поэтому, очень важно своевременно на ранних стадиях выявлять КН у больных с ССЗ.

Возможности применения органопротективной терапии в кардионеврологии

В последнее время в кардионеврологии особое внимание занимает метаболическая терапия, которая нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом и головным мозгом в условиях развивающейся ишемии. Известно, что в физиологических условиях СРО необходимо для нормального функционирования организма. В случае повышения оксидативного стресса, развивается ДЭ, повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполаризуется ДНК, повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств вплоть до разрыва и гибели клетки. Оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ИБС, ХСН, ишемических и геморрагических инсультов и других ССЗ.

Таким образом, первопричиной нарушений, обусловленных повышением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), при многих ССЗ является гипоксия, поэтому в комплексной терапии желателен назначать препараты, обладающие полиорганными и плеотропными свойствами. Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ, сартаны), пролонгированные дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (ДДБК), бета-адреноблокаторы II поколения (биспролол, метопролол сукцинат) и III поколения (небиволол, карведилол) — при симпатикотонии; антагонисты минералкортикоид-

ных рецепторов (АМКР) со способностью вызывать антифибротический эффект в сердце и сосудах, ингибиторы глюкозо-натриевого ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), агонисты имидазолиновых рецепторов способны оказывать положительное влияние на КН. Нейропротективная терапия должна добавляться на всех этапах КЦК с учетом коррекции всех ФР при ССЗ.

КР и их коррекция (точка зрения невролога)

В зависимости от тяжести КР принято подразделять на:

— **умеренные (УКР), стадия преддеменции, ДЭП 1–2 ст.:** явные когнитивные расстройства, как правило, осознаваемые пациентом, не сильно заметные окружающим, нарушающие профессиональную деятельность (впрочем, наши пациенты к этому моменту чаще на пенсии), но, практически, не влияющие на повседневную активность и самостоятельность. Легкая забывчивость, часто путаемая с естественным возрастным снижением памяти. Стадия УКР длится несколько лет.

Легкая деменция: нарушена профессиональная деятельность, сложные виды активности по дому, но сохранены навыки самообслуживания. Это достаточно распространенная и не всегда адекватная осознаваемая стадия деменции, чаще всего за помощью к неврологам обращаются именно на ней): лечение направлено на поддержание сохраненных функций. Пациенту требуется посторонняя (чаще небольшая) помощь в организации своей жизни, подсказки, напоминания.

Деменция умеренной выраженности: нарушены все виды активности по дому (проблемы при готовке, соблюдении личной гигиены, требуется практически постоянная помощь посторонних). Нарушения совершенно очевидны окружающим, но даже на таких стадиях все еще недооцениваются. Часто деменция умеренной степени ассоциирована с психотическими и яркими аффективными нарушениями, что дополнительно усложняет жизнь окружающих.

Деменция тяжелой степени: активность больного ограничивается постелью, требуется постоянный посторонний уход.

Обращает на себя внимание на то, что деменция не всегда означает безвозвратное нарушение познавательных процессов. Очень важно не пропускать случаи псевдодеменции (когнитивное снижение, ассоциированное с депрессией, реже с другими психическими заболеваниями, регрессирующее на фоне терапии антидепрессантами

и другими специфическими препаратами) или потенциально обратимой деменции, при которых установление причины и ее устранение способствует значительному улучшению когнитивного статуса с уменьшением выраженности или регрессом дезадаптации пациента (например, коррекция уровня гликемии, дефицита витамина B12 и фолиевой кислоты, хирургическое лечение при внутричерепных гематомах, шунтирующие операции при гидроцефалии).

Таким образом, самой частой причиной деменции у лиц старше 60 лет является БА. В нашей стране, особенно среди психиатров (это исключительно личные наблюдения), традиционно под БА чаще принято подразумевать пресенильные случаи данного заболевания (деменцию с ранним началом, быстрым темпом прогрессирования, злокачественным течением, яркой клинической картиной). В то же время, проведенные исследования показали полную морфологическую идентичность пресенильной и сенильной деменции, что оправдывает идентичные подходы к терапии и заставляет пересмотреть исторически сложившуюся классификацию.

В основе БА лежит прогрессирующий центральный ацетилхолинергический дефект, начинающийся распространяться с области энторинальной коры на гиппокампы и далее на кору височных, теменных и затылочных долей. Нарушения памяти являются первой и наиболее значительной жалобой как самого пациента, так и членов его семьи. Впрочем, стоит заметить, что гораздо чаще ранние симптомы остаются незамеченными или игнорируются, поскольку объясняются естественным возрастным снижением познавательных функций ЦНС. По мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают нарушения речи, счета, зрительно-пространственной ориентировки, праксиса. Эмоционально-личностные (поведенческие) и психотические нарушения, такие как депрессия, возбуждение, иллюзии, галлюцинации, могут возникнуть в любой период времени от начала заболевания. Результаты неврологического осмотра, исключая оценку (тестирование) психического статуса, часто нормальны.

Диагноз БА подтверждают следующие признаки:

- незаметное начало и прогрессирующее нарастание деменции;
- превалирование нарушений памяти (особенно запоминание и вспоминание нового материала) на ранних стадиях заболевания (то самое характерное, когда пациент готов в мельчайших подробностях рассказывать про свою молодость, но не помнит, что с ним было накануне);

- начало после 60 лет;
- отсутствие очаговой неврологической симптоматики и нарушений ходьбы, особенно на ранних стадиях заболевания;
- отсутствие других причин деменции.

Сосудистая деменция (наиболее часто встречается как ДЭП 3 ст.) может возникать вследствие диффузного поражения глубоких отделов белого вещества на фоне изменения малых сосудов под влиянием различных факторов (АГ, гиперлипидемия, гипергликемия, гипергомоцистеинемия), либо в результате очагового (чаще многоочагового) поражения головного мозга вследствие инсульта. Для сосудистой деменции характерны внезапное возникновение нарушений в одной или нескольких когнитивных сферах; ступенеобразное прогрессирование процесса; наличие очаговой неврологической симптоматики, включая слабость в конечностях, оживление глубоких рефлексов, положительные разгибательные подошвенные рефлексы и нарушения ходьбы; анамнестические или нейровизуализационные признаки перенесенного инсульта. Однако ступенеобразное прогрессирование и/или наличие очаговой неврологической симптоматики встречается не во всех случаях сосудистой деменции. При сосудистой деменции возможно возникновение аффективных расстройств, психотической симптоматики и депрессии.

Особо стоит остановиться на сочетании **сосудистой и нейродегенеративной** патологии. Есть несколько вариантов сосуществования данных процессов. Так, сосудистые ФР сами по себе потенцируют развитие нейродегенерации, что отчасти делает возможным ее профилактику. С другой стороны, сосудистый и нейродегенеративный процесс могут оказывать разный вклад в клиническую картину. В нашей стране распространенность различных форм деменции несколько отличается от картины, наблюдаемой в западных странах. Так, если для стран Западной Европы и Америки более характерны чистые нейродегенеративные формы деменции, в России деменция большей части пациентов имеет смешанный или сосудистый генез, что определяется большей распространенностью и более плохим контролем соответствующих ФР.

Отдельную проблему представляют собой случаи делирия (спутанности сознания) у пациентов с КР. Причиной делирия могут быть разнообразные соматические состояния, например, вялотекущая пневмония или другая инфекция, декомпенсация ССЗ и т.д., при коррекции которых состояние купируется, и пациент возвращается к исходному уровню. Делирий отличает внезапное возникно-

вание и флюктуация симптомов в течение суток (например, еще вчера пожилой пациент был бодрым, активным, а сегодня никого не узнает и везде ему мерещатся враги), небольшая продолжительность, изменение уровня активности от сонливости, оглушенности до ажиатации, психо-моторного возбуждения, наличия галлюцинаций и искажения зрительного восприятия.

Рекомендации по обследованию пациентов

Обследование больного должно быть направлено на выявление факторов, являющихся причиной или усугубляющих течение деменции.

1) Оценка состояния ССС (наличие АГ или гипотензии, атеросклероза магистральных артерий головы, ХСН, нарушений ритма сердца). Из инструментальных методов целесообразно проведение УЗДГ сосудов шеи, ЭКГ (возможно холтер-ЭКГ, СМАД), ЭХО-КГ.

2) Исследование крови (общий анализ крови, б/х анализ с исследованием глюкозы или лучше гликированного гемоглобина (HbA1c), показателей функции печени и почек, функции щитовидной железы, витамина B12, гомоцистеина, витамина D, липидного спектра, показателей свертываемости) и мочи (общий анализ, при соответствующем анамнезе можно исследовать мочу на соли тяжелых металлов и пр.)

3) Нейровизуализация. Важный диагностический метод, хотя в типичных случаях далеко не обязательный. Обычно используется МРТ, которая помогает уточнить выраженность диффузных и очаговых изменений, исключить поражение стратегических в отношении когнитивной деятельности зон головного мозга, оценить степень атрофии (на коронарных срезах через область гиппокампов можно даже заподозрить БА).

Когда нейровизуализация обязательна: подозрение на опухоль или травму, особенно если состояние ухудшилось резко и есть данные за предшествующее падение или удар головой (например, ссадины на голове, момент травмы пациент может амнезировать; стандарт — КТ для исключения внутричерепной гематомы), подозрение на перенесенные ОНМК, гидроцефалию, инфекционное поражение головного мозга.

4) Оценка медикаментозного анамнеза. Нередко пациенты могут принимать препараты, способствующие ухудшению КФ, перечень которых и их патогенетические механизмы представлены в печати [9]. Кроме того, больные могут допускать ошибки при приеме лекарств в силу имеющихся наруше-

ний памяти (до родственников следует доносить мысль о необходимости тотального контроля за тем, что пациент принимает. В тяжелых случаях требуется сиделка, в легких — таймер и таблетница с выдачей препаратов под счет).

5) В идеале рекомендуется проведение нейропсихологической оценки когнитивного статуса. В полевых условиях при наличии сомнений разумно проведение кратких шкал диагностики когнитивных расстройств: MMSE (краткая шкала оценки психического статуса, чувствительность в отношении УКР — 83–100%, в отношении БА — 94–100%, специфичность — 35–87%), плоховато подходит для «сосудистых пациентов», поскольку в основном ориентирована под нарушения речи и памяти, более характерные для БА.

MoCA — более современный опросник, однако, требующий чуть больше времени. Хорошо подходит для всех типов деменции, есть стандартная форма на русском языке. Тест рисования часов — наглядно в отношении зрительно-пространственных функций и регуляторных нарушений. Тест на запоминание списка слов (от 3 до 12) — очень наглядно в отношении БА.

Лечение КР

Итак, терапия когнитивных и прочих нервно-психических нарушений, ассоциированных с деменцией, будет зависеть в некоторой степени от этиологии, сопутствующих ФР и от стадии заболевания.

Стадия умеренных КН: коррекция уровня АД, холестерина, сахара, гомоцистеина (не совсем доказано клинически, но теоретически достаточно обосновано), витамина D, витамина B12 и фолиевой кислоты, нормализация функции щитовидной железы, снижение массы тела, модификация образа жизни, включая регулярные физические и умственные нагрузки, поощрение жизненной активности и социализации, коррекция депрессивно-тревожных нарушений (при необходимости консультация психотерапевта). Согласно западным международным стандартам другого какого-либо медикаментозного лечения не требуется. Так любимые в нашей стране метаболические и сосудистые препараты оправданы только на этой стадии и только в случае, если все остальные факторы скомпенсированы. Важно помнить о том, что любое сосудисто-метаболическое плацебо имеет побочные эффекты (винпоцетин может негативно влиять на ритм сердца, препараты гинкго могут провоцировать эпилептики у чувствительных лиц, циннаризин ассоциирован с риском паркинсонизма и др.)

Деменция: лечение с учетом патогенеза, основанного на ацетилхолинергическом дефиците заключается в использовании препаратов, улучшающих ацетилхолиновую передачу — ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Другим типом нарушений, наблюдающихся при деменции, являются расстройства регуляции нервной деятельности и подвижности психических процессов (пациенты вялые, тугоподвижные, плохо переключаются с одного предмета на другой, часто фрагментарны в своем восприятии, импульсивны). Считается, что именно на это звено патогенеза помогают воздействовать препараты мемантина, блокатора NMDA-рецепторов. На самом деле, механизм действия мемантина достаточно многогранен, начиная от легкого дофаминергического действия, позволяющего его использовать в качестве вспомогательного средства при паркинсонизме до эффектов модуляции глутаматергической передачи, родственных магнезии за счет изменения функциональной активности NMDA-рецепторов. Считается, что мемантин позволяет упорядочить «белый шум» нервных импульсов, дезорганизирующих работу ЦНС при диффузном поражении глубоких отделов белого вещества.

Ингибиторы АХЭ показаны на любой стадии деменции. В России наиболее часто используются препараты галантамина (реминил) или ривастигмина (экселон). Из неприятностей — наиболее часто расстройства со стороны ЖКТ (в некоторой степени облегчаются использованием трансдермальной системы в виде пластырей) и нарушения со стороны ССС (нарушения проводимости и пр.). Дозировку следует наращивать медленно в зависимости от клинического эффекта и возникающих побочных эффектов.

Согласно международным стандартам, мемантин добавляют на стадии умеренной деменции, когда становится недостаточным эффектом ингибиторов АХЭ. В то же время, в последнее десятилетие в научных кругах муссируется гипотеза о нейрорепрогективном действии мемантина, что создает предпосылки для его назначения на любой стадии когнитивных расстройств (чуть ли не со стадии УКР, но это всего лишь гипотеза, а не руководство к действию). Переносится мемантин гораздо легче препаратов АХЭ. Эффект не так очевиден, но несомненно есть у значительной части пациентов.

Терапия поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений

Очень часто поведенческие нарушения являются вторичными по отношению к КР. Например, сим-

птом «двойника», когда пациенты принимают свое отражение в зеркале за постороннего человека в комнате, не является истинной галлюцинацией, а считается нарушением зрительного восприятия. Очень значительно на прогрессирование поведенческих и психотических нарушений сказываются тревожность и депрессия. Поэтому, в первую очередь, таким пациентам требуются нелекарственные меры, заключающиеся в строгом режиме дня, отсутствии смены привычной обстановки (часто пусковым фактором резкого ухудшения является переезд на новое место), ласковое, ровное отношение родных и ухаживающих лиц (не допустимы оскорбления, резкая критика, так как в силу нарушения понимания речи больные в большей степени ориентируются не на смысл сказанного, а на интонацию).

Теперь, что касается антипсихотиков. В исследованиях однозначно показано, что использование традиционных нейролептиков ассоциировано с повышенной смертностью пациентов. Интересно заметить, что очень часто назначение базовой противодементной терапии позволяет купировать (по крайней мере, ослабить) психотические нарушения. Поэтому, если ситуация позволяет, лечение начинаем не с нейролептиков, а с этих препаратов. Эффективность терапии на начальном этапе оценивается раз в 6–8 недель. При достаточном эффекте — раз в шесть месяцев.

При крайней необходимости при появлении бреда, галлюцинаций, агрессии, психомоторного возбуждения средствами выбора (в порядке убывания) считаются: кветиапин, рисперидон, оланзапин, арипипразол.

При агрессии, несдержанности, импульсивности — вальпроаты, далее карбамазепин, пропранолол.

При возбуждении, депрессии, тревожности: эсциталопрам, сертралин, флуоксетин, циталопрам.

При бессоннице и других нарушениях сна: на первом месте нефармакологические методы — не давать спать днем, вечером исключить эмоциональные события, добавить прогулки на свежем воздухе, ввести четкий режим, избегать стрессов. Из медикаментов: мелатонин, тразадон, мirtазапин, коррекция синдрома беспокойных ног. Все дозировки начинают с минимальной начальной дозы у взрослых и титруются с минимальным интервалом с увеличением дозы не чаще 1 раза в неделю.

При апатии/абулии: ингибиторы АХЭ, мемантин, дофаминергические средства, малые дозы леводопы, малые дозы стимулирующих антидепрессантов (флуоксетин).

Заключение

Представленные понятия по КР и БА с различными проявлениями сформировались в рамках современных достижений по указанной проблеме, спорных и до конца не изученных механизмов развития кардио-церебральных взаимоотношений, опыта ведения подобных пациентов в реальной клинической практике.

COVID-19 вызывает выраженные ухудшения в течении ССЗ и в различных когнитивных сферах, вплоть до быстрого, молниеносного развития деменции. Для профилактики и лечения когнитивных нарушений необходимо своевременное назначение вазотропных, нейротропных, нейрометаболических препаратов, ингибиторов холинэстеразы,

мемантина, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

По всей видимости, необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования для выявления степени взаимосвязей и дальнейшего уточнения механизмов в предотвращении развития БА; по ранней диагностике и оптимизации лечения когнитивных нарушений у больных с ССЗ, особенно ассоциированных с новой короновирусной инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Levin O.S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: Medpres-inform., 2012; 256 p. Russian (Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ., 2012; 256 с.).
2. Vasenina E.S., Levin O.S. Clinical heterogeneity of Alzheimer's disease: the key to individual therapy. An elderly patient. 2016;15:73–81. Russian (Vasenina E.S., Levin O.S. Clinical heterogeneity of Alzheimer's disease: the key to individual therapy. An elderly patient. 2016;15:73–81). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-2-55-66
3. Zakharov V.V., Gromova D.O., Edilgireeva L.A. Sadullayeva T.A. Cognitive and asthenic disorders after COVID-19. BC. 2022; 4,15–19. Russian (Захаров В.В., Громова Д.О., Эдильгиреева Л.А., Садуллаева Т.А. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19. ПМЖ. 2022; 4,15–19).
4. Michelle M. Vielke. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. Psychiatr Times.2018;35(11):14–17.
5. Guide to Geriatric Psychiatry. Edited by S.I.Gavrilova. M.: Pulse. 2020; 440 p. Russian (Руководство по гериатрической психиатрии. Под ред. С.И.Гавриловой. М.: Пульс. 2020; 440 с.).
6. Polyakova T.A., Arablinsky A.V. Neuroimaging and molecular biomarkers of dementia. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2017; 11. (6–2): 16–22. Russian (Полякова Т.А., Араблинский А.В. Нейровизуализационные и молекулярные биомаркеры деменции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 11. (6–2): 16–22). DOI: 10.17116/jnevro20171176216-22
7. Cognitive disorders in the elderly and senile. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; 321 p. Russian (Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ. 2020; 321 с.).
8. Zakharov D.V., Mikhailov V.A., Kotsyubinsky Yu.V. The role of acetylcholine neurotransmission in the pathogenetic therapy of Alzheimer's disease. The journal «Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev».2018; 4: 93–97. Russian (Захаров Д.В., Михайлов В.А., Коцюбинский Ю.В. Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в патогенетической терапии болезни Альцгеймера. Журнал «Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева». 2018; 4: 93–97). DOI: 10.31363/2313-7053-2018-3-90-96
9. Ostroumova O.D., Kulikov M.N., Ostroumova T.M. and others Drug-induced cognitive disorders. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2020; 12(3): 11–18. Russian (Остроумова О.Д., Куликов М.Н., Остроумова Т.М. и др. Лекарственно-индуцированные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12(3): 11–18). DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-11-18
10. Drapkina O.M., Ivanova A.A. The possibilities of personalized medicine in the fight against chronic non-communicable diseases: achievements and prospects. Cardiology. 2021; 11 (61): 98–103. Russian (Драпкина О.М., Иванова А.А. Возможности персонализированной медицины в борьбе с хроническими неинфекционными заболеваниями: достижения и перспективы. Кардиология. 2021; 11 (61): 98–103). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1233
11. Evdokimova A.G., Kiparisova E.S., Evdokimov V.V. et al. Prevention and treatment of cognitive impairment in patients with hypertensive encephalopathy. Therapy. 2017; 4: 84–92. Russian (Евдокимова А.Г., Кипарисова Е.С., Евдокимов В.В. и соавт. Профилактика и лечение когнитивных нарушений у больных гипертонической энцефалопатией. Терапия. 2017; 4: 84–92).
12. Recommendations of the MGNOT on the management of patients with COVID-19 in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings. Edited by P.A. Vorobyov, 2021. Russian (Рекомендации МГНОТ по ведению больных с COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. Воробьева П.А. М., 2021).