

Нетяженко В.З.,
Пленова О.М.,
Таранчук В.В.

ПОМІРНІ КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ: АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ, ВИЗНАЧЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. Когнітивні порушення останнім часом привертають все більшу увагу лікарів. Це пов'язано із зростанням числа хворих з когнітивними порушеннями в більшості економічно розвинених країн світу, що відображає процес "постаріння" населення, а також із зростанням чисельності хворих артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу, які являються чинниками ризику когнітивних порушень і призводять до більш раннього зниження когнітивної функції. Проблема виникнення когнітивної дисфункції при супутніх чинниках ризику та їх вплив на її розвиток залишається актуальною проблемою, особливо на етапі початкових проявів, коли превентивна та хворобомодуюча терапія є ефективною.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, когнітивна функція, помірні когнітивні порушення.

Вступ. Існує численна кількість досліджень та робіт, що присвячені виникненню синдрому помірних когнітивних порушень (ПКП) в осіб старших вікових груп, як ймовірного "негативного" сценарію розвитку закономірного процесу старіння організму та, в тому числі, вікового зниження пізнавальної здатності. Як відомо, когнітивна функція з віком знижується, що пов'язано безпосередньо з інволютивними змінами як центральної, так і периферичної нервової системи. З боку центральної нервової системи процес старіння проявляється зменшенням об'єму і маси головного мозку та числа синаптичних зв'язків. Поряд зі зменшенням числа церебральних рецепторів має місце також і медіаторна церебральна недостатність. Морфологічною основою процесу старіння також є зниження числа нейронів (на 0,1%–0,2% за кожен рік після 50 років), їх дендритів, синапсів, рецепторів, а також втрата гліальних елементів. За даними функціональної нейровізуалізації, наслідком цього є зменшення об'єму мозку та окремих його частин, зниження рівня метаболізму й перфузії мозкової тканини. Атрофія в першу чергу втягує лобні долі мозку (об'єм знижується на 0,5% на рік) та скроневі долі (0,3% на рік), а також глибинні відділи, що призводить до розширення (на 3,2% в рік) бічних шлуночків мозку. За даними позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), по мірі старіння в першу чергу знижується активність лобної кори [1]. Наслідком цього є клінічні прояви нормального старіння:

збіднення міміки, загальна загальмованість, згорблена поза, деяке вкорочення довжини кроків. Крім моторних порушень, виникають також "дофамін-залежні" когнітивні симптоми, як то зниження швидкості реакції, рівня уваги, об'єму оперативної пам'яті та виникають труднощі при засвоєнні та реалізації нових програм дій. Вказані зміни не носять патологічного характеру, усвідомлюються пацієнтом і не призводять до порушення адаптації похилих людей.

Визначення синдрому ПКП. Але, як виявляється, під впливом негативних факторів зовнішнього та/або внутрішнього середовища когнітивна функція може значно порушуватися в осіб і більш молодого віку. Це "негативний сценарій" старіння мозку згідно з концепції континууму когнітивної функції [2]. Цей проміжний стан на кривій континууму, що виходить за рамки нормального старіння, але не досягає рівня деменції, отримав назву синдром помірних когнітивних порушень (СПКП). Даний термін історично змінювався, в більш ранній літературі можна зустріти такі визначення, як "доброякісна стареча забудькуватість", "асоційоване з віком погіршення пам'яті", "вікові когнітивні порушення" [3], "вікова когнітивна дисфункція" і т.д. Але запропоновані терміни концентрували увагу лише на порушення пам'яті і не враховували порушень в інших когнітивних доменах або не мали чітких критеріїв діагностики. Термін СПКП був вперше застосований Reisberg та кол. на прикінці

80х років для опису осіб, що за даними обстеження мають 3 бали за шкалою GDS (Global Deterioration Scale) або, за іншою класифікацією, 0.5 балів за Клінічною Шкалою Деменції – CDR (Clinical Dementia Rating Scale) [4, 5]. Хоча обидві шкали, GDS та CDR, є корисними та широкоживаними для визначення осіб на різних ланках континууму тяжкості когнітивних порушень, вони не є специфічними; особи з GDS 3 або CDR 0.5 можуть відповідати критеріям СПКП, м'якої деменції або хворобі Альцгеймера. Тому ізольоване визначення тяжкості не може свідчити про конкретний діагноз. Тобто, синдром помірних когнітивних порушень запропонований як стан з помірною симптоматикою, що лежить на кривій континуума між віковими когнітивними змінами та вираженими симптомами деменції.

Особливо інтенсивно процес зниження когнітивної функції, що виходить за межі норми, але не досягає рівня деменції, відбувається у пацієнтів з патологією, яка прямо або опосередковано спричиняє негативний вплив на кровопостачання, відтік крові, обмін та метаболізм головного мозку, тобто обумовлена захворюваннями серця, судин та порушенням обміном речовин. Виходячи з вищевказаного, особливо важливим є дослідження когнітивної функції у хворих на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет та поєднану патологію.

СПКП та артеріальна гіпертензія. Наявні непереконливі дані щодо взаємозв'язку гіпертензії, як модифікованого судинного фактора ризику, та когнітивного зниження і деменції. В той час як більшість довготривалих досліджень свідчать про підвищення артеріального тиску (АТ) перед виникненням хвороби Альцгеймера (ХА) або судинної деменції (СД) та інших порушень когнітивного статусу [6, 7], у більшості перехресних досліджень і досліджень з меншим часом спостереження [8] був підтверджений взаємозв'язок низького АТ та деменції або взагалі не було знайдено зв'язку рівня артеріального тиску та когнітивних порушень. Немає однозначних даних і щодо впливу антигіпертензивної терапії на когнітивну функцію, а дослідження з цього питання малочисельні та суперечливі [9]. Можливе пояснення даного феномену заключається в тому, що для визначення ефекту одного антигіпертензивного препарату та похибки у визначенні впливу гіпертензії на різні когнітивні домени застосовувалися недостатньо чутливі та спе-

цифічні тести. З іншого боку, доведено, що деякі групи антигіпертензивних препаратів мають власний негативний вплив на когнітивну функцію. Так, існують дані про зниження когнітивної функції при прийомі бета-блокаторів [10], в той час як, наприклад, іАПФ, дигідропіридинові антагоністи кальцію II та III покоління довготривалої дії (АК), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) за даними інших дослідників мають протекторні властивості на когнітивну функцію [11].

Відповідно до результатів останніх досліджень, взаємозв'язок між АТ та когнітивною функцією не є лінійним, так, наприклад, низький рівень АТ також може асоціюватися з гіршим когнітивним прогнозом, особливо у хворих похилого віку. Однак, не дивлячись на це, підвищений артеріальний тиск в середньому та молодому віці є гіршим предиктором, ніж підвищений тиск у літньому віці. Крім того, деменція похилого віку типово асоціюється зі зниженим артеріальним тиском.

СПКП та поєднана патологія. Давно відомий негативний вплив цукрового діабету на когнітивну функцію внаслідок мікро-, макроангіопатії, діабетичної нейрон- та енцефалопатії. Ряд досліджень показали, що гіперглікемічні та гіпоглікемічні епізоди у пацієнтів, тривалість ЦД асоційовані з когнітивним погіршенням та деменцією [12, 13]. В нещодавньому дослідженні де проводилась автопсія 196 хворих з деменцією, було виявлено, що за наявності цукрового діабету (ЦД) кількість мікроінфарктів в мозку була в 2 рази вищою, ніж у осіб без ЦД, що пояснюється переважним ураженням дрібних мозкових судин, внаслідок чого розвивається дифузна патологія білої речовини великих півкуль головного мозку, множинні лакунарні вогнища та мікроінфаркти [14, 15]. Клінічна значимість та висока частота когнітивних порушень при ЦД 2 типу визначили позицію ряду авторів, які запропонували внести когнітивні порушення в перелік ускладнень цукрового діабету 2 типу [16].

Факторами ризику когнітивних порушень також є гіпертрофія міокарда, гіперхолестеринемія, відсутність фізичного навантаження, ожиріння, гіпергомоцистеїнемія, паління, надмірне вживання алкоголю, низький рівень освіти, тощо.

Як стало відомо за результатами двох останніх досліджень, помірні фізичні вправи в зрілому віці сприяють покращенню когнітив-

ної функції при наявності СПКП або попереджують його виникнення, в той час як легкі фізичні вправи не мають незалежного протекторного впливу на когнітивну функцію [17].

Порушення ритму серця також є ризик-фактором когнітивних порушень. Так, за даними досліджень, всі параметри когнітивного статусу у пацієнтів з фібриляцією передсердь були значно нижчими, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом. Варіабельність серцевого ритму і депресія сегменту ST достовірно корелює зі ступенем когнітивного зниження [18]. У той же час, в інших дослідженнях такий взаємозв'язок не простежується [19]. Цікавий факт, що дослідниками доведений і зворотній зв'язок: наявність когнітивної дисфункції значно погіршує перебіг серцевої патології, особливо ішемічні процеси в міокарді та вентрикулярну аритмію, у порівнянні з особами без когнітивної дисфункції [20, 21].

Відсутність спадів та варіабельності АТ також асоційовані зі зниженням когнітивної функції. За даними дослідників, у групі *non-dipper* когнітивний бал виявлявся більш низьким, ніж у групі *dipper*. В ході багатофакторного аналізу було виявлено зворотній взаємозв'язок між відсутністю спадів АТ, середнім добовим діастолічним АТ та середньодобовою ЧСС з одного боку та когнітивними функціями з іншого, при цьому всі фактори не залежали один від одного [22]. Але, на жаль, дані дослідження малочисельні, а прийнятий коефіцієнт кореляції низький.

Таким чином, питання впливу поєднаної патології на когнітивну функцію та можливості попередження прогресування когнітивних порушень за допомогою комбінованих схем лікування залишаються відкритими.

Мета роботи: оцінити частоту та вираженість когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та супутній ЦД типу 2 і вплив на них показників АТ.

Результати власних досліджень. Нами було обстежено 125 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) ізольовану та у поєднанні з супутнім ЦД 2 типу з урахуванням додаткових факторів ризику (56 жінок – 44,8% і 69 чоловіків – 55,2%) у віці від 37 до 81 року (середній вік $57,18 \pm 10,30$ років). Обстеження здійснювалося одноразово: у перших 1–3 дні від моменту надходження хворого у відділення. Всі пацієнти були поділені на 3 групи. Група 1 – пацієнти, що страждають на ГХ II стадії, (57 пацієнтів), гру-

па 2 – пацієнти, що страждають на ГХ в поєднанні з ЦД типу 2 (30 пацієнтів), група контролю – група 3 (38 пацієнтів), співставна з основними за віком та статтю.

Матеріали та методи. Всім хворим проводилося стандартне фізикальне та нейропсихологічне, кардіологічне обстеження. При аналізі ГХ та ЦД враховувалося: тривалість захворювання, наявність та регулярність терапії, наявність гіпертонічних/гіпоглікемічних епізодів, сімейний анамнез, добовий профіль АТ, об'єктивні симптоми. Всім пацієнтам виконувалося загальноклінічне та біохімічне дослідження крові, загальні аналізи сечі, ЕКГ, ЕхоКГ, ДМАТ. Для оцінки когнітивної функції використовували коротку шкалу оцінки психічного статусу (КШОПС, MMSE), батарею лобної дисфункції (FAB), таблиці Шульте, тест малювання годинника, тест на літеральні та категоріальні асоціації, шкалу загального погіршення (GDR) та клінічну шкалу деменції (CDR). Рівень депресії визначали за допомогою шкали депресії Бека. Хворі з підтвердженою депресією не включалися у дослідження.

Середні значення віку в досліджуваних групах наступні: група контролю $55,18 \pm 11,36$ (M \pm s, де M – середнє значення, s – стандартне відхилення – SD) років (ДІ 95%: 51,45–58,92), група хворих на гіпертонічну хворобу $57,51 \pm 9,62$ (ДІ 95%: 54,95–60,06), група хворих на ГХ та супутній ЦД 2 типу $59,10 \pm 10,09$ (ДІ 95%: 55,33–62,87). Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) показав відсутність різниці по віку в даних груп ($p=0,28$), тобто групи не відрізнялися і були репрезентативними по віку для порівняння рівнів когнітивної функції.

Медіана тривалості захворювання на ГХ у групі 1 склала 8 років (4; 14; $n=57$), у групі №2 10,5 (6; 20; $n=30$). При порівнянні цих груп, гіпотеза про відсутність різниці груп не відхиляється (U-тест Манна-Уїтні $p=0,15$), тобто групи є репрезентативними також і щодо тривалості захворювання на ГХ, тобто самим дизайном нашого дослідження ми попередили вплив віку на когнітивну функцію серед наведених вище трьох груп, а також вплив тривалості ГХ при порівнянні когнітивної функції між групами 1 та 2, що певною мірою дозволило вивчити незалежний вплив ризик-факторів на когнітивний статус пацієнтів.

Відповідно до проведеної статистичної обробки даних встановлено, що результати тесту MMSE значимо нижчі у порівнянні з контро-

лем як у групі хворих на ізольовану ГХ ($p=0,000077$), так і на поєднання ГХ з ЦД типу 2 ($p<0,0000001$). При цьому наявність ЦД у хворих на ГХ значимо погіршувала результати тесту MMSE – міжгрупова відмінність 1 та 2 груп становила 2 бали ($p=0,000761$). Щодо батареї на лобну дисфункцію, то при попарному порівнянні за допомогою тесту Мана-Уїтні з врахуванням поправки Бонфероні, виявлено, що статистично значуще відрізняються групи 1 і 3 ($p=0,0003$), групи 2 і 3 ($p=0,0000001$), та групи 1 та 2 ($p=0,0005$). Що свідчило про наявність дисфункції з хворих на ГХ та її поглиблення при поєднаному перебігу з ЦД типу 2. При оцінці нейродинамічної складової когнітивної функції за допомогою тесту малювання годинника, виявлено, що зміни, що не свідчать про клінічно значимі порушення когнітивної функції, у групі контролю спостерігалися у 89% випадків, у групі 1 – у 57%, та у групі 2 – лише у 26% випадків. Іншу частину складали хворі з клінічно значущими порушеннями когнітивної функції. Статистичної різниці віку виникнення клінічно значущих когнітивних порушень між групами 1 та 2 виявлено не було (t -тест Стьюдента, $p=0,98$). Тобто, за наявності ризик-факторів (ГХ, ЦД 2 типу) підвищується тяжкість нейродинамічної складової когнітивних порушень, а час виникнення залишається практично незмінним.

Отже, відповідно до критеріїв Міжнародної дослідницької групи з помірних когнітивних порушень, діагноз ПКП можна встановити 10 хворим (17,54%) з групи 1, середній вік $67,20 \pm 8,60$ (ДІ 95% 61,05–73,35), та 17 хворим (56,67%) з групи 2, середній вік $62,29 \pm 8,45$ (ДІ 95% 57,95–66,64). Тобто, за результатами статистичної обробки, СПКП у хворих на ГХ та супутній ЦД 2 типу розвивається в середньому на 5 років раніше, але ця різниця не набуває статистичної значущості (критерій Стьюдента, $p=0,16$). Крім того, у 4 хворих (7,02%) групи 1 спостерігалися результати, що відповідають більш тяжким порушенням, хоча б за одним з тестів. У групі 2 теж було 4 хворих (13,33%), результати яких хоч за одним з тестів виявилися нижчими за критерії ПКП.

Цікаві результати отримані нами при вивченні кореляційних зв'язків між показниками тестів і шкал та даними добового моніторингу артеріального тиску. При кореляційному аналізі за методом Спірмена статистично значущої лінійної кореляції між показниками до-

бового моніторингування АТ та результатами шкал в групі 1 не виявлено. Однак, при графічному зображенні розсіяння ознак встановлено U-подібну залежність між результатами основних нейропсихологічних шкал та даними добового моніторингу АТ. На Рис. 1 представлена залежність між середньодобовими САТ та ДАТ та сумарним результатом шкали MMSE в балах. Як видно з графіку, найкращі результати отримані у хворих на ГХ з добре контрольованим АТ, що наближений або дорівнює нормі. При цьому погіршення показників шкали MMSE спостерігалось як при підвищенні АТ, так і при його надмірному зниженні.

Отримані результати узгоджуються з переважною більшістю даних літератури. Пояснити цей феномен можна наступним чином: як низький, так і високий АТ негативно впливають на когнітивну функцію – через розвиток ангіопатії при високих показниках АТ або через ішемічні епізоди у кровопостачанні головного мозку при низьких значеннях середньодобового систолічного та діастолічного АТ. Але, при цьому, в групі поєданого перебігу ГХ з ЦД типу 2 ця залежність має лінійне значення – зі збільшенням як діастолічного, так і систолічного середньодобового АТ результати обстеження когнітивної функції знижувались, у той час як будь-яке зменшення АТ мало позитивний вплив на когнітивний стан. Пояснення даного феномену потребує подальшого вивчення.

Таким чином, у хворих на ГХ та ГХ із супутнім ЦД 2 типу оцінку когнітивного статусу слід вважати важливою для попередження прогресування когнітивних порушень в деменцію та вчасного їх лікування, оскільки в даних групах пацієнтів вказані зміни спостерігають набагато частіше.

Висновки

- У хворих на ГХ когнітивні порушення достовірно виразніші, ніж у нормотензивних осіб відповідного віку та супроводжуються суттєво нижчими результатами виконанням нейропсихологічних тестів та шкал.
- Наявність супутнього ЦД 2 типу у хворих на ГХ поглиблює когнітивний дефіцит за даними нейропсихологічних тестів з переважним ураженням нейродинамічної складової; Супутній ЦД 2 типу при ГХ створює додатковий негативний вплив на когнітивну функцію хворих, при цьому діагноз ПКП підтверд-

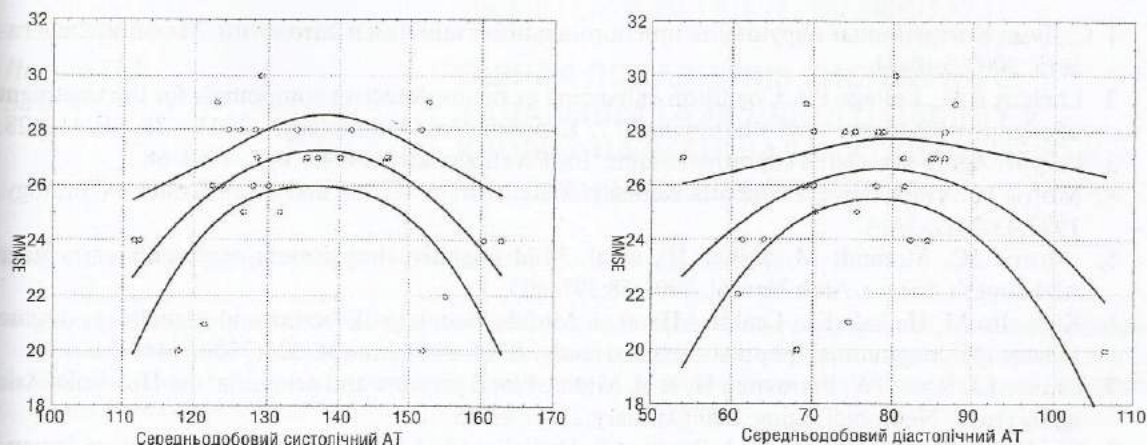


Рис. 1. Залежність між середньодобовими значеннями ДАТ та САТ і результатами тесту MMSE у хворих на ГХ.

жується у 56,7% випадків, тоді як при ізольованому перебігу ГХ – у 17,5%.

- Наявна залежність між когнітивною функцією та середньодобовими значеннями САТ та ДАТ, при цьому в групі хворих без супутнього ЦД ця залежність має U-подібну форму, а в групі хворих із супутнім ЦД 2 типу – лінійний характер,

отже, при проведенні антигіпертензивного лікування слід брати до уваги, що при ГХ покращення когнітивної функції спостерігалось тільки в межах нормальних показників, у той час як при поєднанні ГХ з ЦД типу 2 будь-яке зниження АТ має позитивний вплив на когнітивний стан.

УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Нетяженко В.З., Пленова О.М., Таранчук В.В.

Резюме. Когнитивные нарушения в последнее время привлекают все большее внимание врачей. Это связано с ростом числа больных с когнитивными нарушениями в большинстве экономически развитых стран мира, что отражает процесс "старения" населения, а также с ростом численности больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, которые являются факторами риска когнитивных нарушений и приводят к более раннему снижению когнитивной функции. Проблема возникновения когнитивной дисфункции при сопутствующих факторах риска и их влияние на ее развитие остается актуальной, особенно на этапе начальных проявлений, когда превентивная терапия эффективна.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, когнитивная функция, умеренные когнитивные нарушения.

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: ACTUALITY, DEFINITION, FEATURES OF MANIFESTATION IN CASE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Netiazhenko V.Z., Plenova O.N., Taranchuk V.V.

Abstract. Cognitive disorders are drawn recently by the increasing attention of doctors. It is connected with growth of number of patients with cognitive disorders in the majority of economically developed countries of the world that reflects process "ageing" of the population, and also with growth of number patients of an arterial hypertension and a diabetes 2 types which are risk factors cognitive disorders and lead to earlier decrease of cognitive function. The problem of occurrence of cognitive disorders in presents concomitant factors of risk and their influence on its development remains by an actual problem, especially at a stage of initial displays when preventive therapy is effective.

Keywords: arterial hypertension, diabetes 2 types, cognitive functions, mild cognitive impairment.

1. С. Дума Когнитивные нарушения при нормальном старении и патологии, Медицинская газета. 2007;5:10-11
2. Lochart B.P., Lestage P.J. Cognition enhancing or neuroprotective compounds for the treatment of cognitive disorders: why? when? which? // *Experimental Gerontology*. - 2003. - 38. - P. 1191-28.
3. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. -1994. -V.6. -P.63-68
4. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-2414
5. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2001;58:397-405
6. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001 June 16;322(7300):1447-51.
7. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000 January;21(1):49-55.
8. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 February;60(2):223-8.
9. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol*. 2001 January 1;153(1):72-8.
10. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003г. / Ф.Т. Агеев, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев и др. // *Кардиология*. 2004. - № 11. - С. 50-51.
11. Lehrs S, Grassel E, Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in randomized double-blind study. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125(45):1350-55
12. Gregg E.W. et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Arch Intern Med* 2000;160:174-180
13. Gregg E.W, Venkat Narayan K.M.. Type 2 Diabetes and Cognitive Function: Are Cognitive Impairment and Dementia Complications of Type 2 Diabetes? // *Clinical Geriatrics*. Volume 08. P. 1070-1389
14. Craft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia // *Arch. Neurol*. 2009. V.66: 300-305.
15. Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K. et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // *Arch. Neurol*. 2009; V.66: 315-322.
16. Cukerman T., Gerstein H.C., Williamson J.D.. Cognitive decline and dementia in diabetes - systematic overview of prospective observation studies. *Diabetologia*. 2005. Vol.48. P.2460-2469
17. *Archives of Neurology*: 2010;67:71-79, 80-86
18. Stanek K. M., Gunstad J., Paul R. H., Poppas A., Jefferson A. L., Sweet L. H., Hoth K. F., Haley A. P., Forman D. E., Cohen R. A. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure // *J Cardiovasc Nurs*. 2009, May-Jun; 24 (3): 192-197
19. Sabatini T., Frisoni G. B., Barbisoni P., Bellelli G., Rozzini R., Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people // *J Am Geriatr Soc*. 2000, Apr; 48 (4): 387-390.
20. Singh-Manoux A., Sabia S., Lajnef M., Ferrie J. E., Nabi H., Britton A. R., Marmot M. G., Shipley M. J. History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study // *Eur Heart J*. 2008, Jul 22.
21. Stanek K. M., Gunstad J., Paul R. H., Poppas A., Jefferson A. L., Sweet L. H., Hoth K. F., Haley A. P., Forman D. E., Cohen R. A. Longitudinal cognitive performance in older adults with cardiovascular disease: evidence for improvement in heart failure // *J Cardiovasc Nurs*. 2009, May-Jun; 24 (3): 192-197.
22. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертонии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов // *Обзоры клинической кардиологии*. - 2005; 2: 37-49.