

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЕ ГИППОКАМПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Бугаева О.В.¹, Шварц Е.Ю.², Акимова Н.С.¹, Персашвили Д.Г.³, Ледванова Т.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: link7fun@rambler.ru;

²ГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³Университетская клиническая больница № 1 им. С.Р. Миротворцева, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов

Гиппокамп является крайне чувствительной к гипоксии и изменению мозгового кровотока областью. Хроническая сердечная недостаточность может приводить к развитию нарушений в анатомической структуре гиппокампа и обуславливать появление и/или утяжеление уже имеющихся когнитивных расстройств. Поиск взаимосвязей структурных изменений гиппокампа и когнитивных функций у пациентов с сердечной недостаточностью привлекает к себе все большее внимание исследователей. Цель исследования – проанализировать работы, посвященные исследованию взаимосвязей структурных изменений гиппокампа и когнитивных функций у пациентов с сердечной недостаточностью. Выполнен сравнительный анализ данных российских и зарубежных публикаций, посвященных изучению когнитивных функций и состояния гиппокампа у больных с сердечной недостаточностью. Поиск источников проводился в базах Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 10 лет: с 2010 по 2020 гг. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках. У лиц пожилого возраста при сердечной недостаточности риск развития когнитивной дисфункции достоверно увеличивается почти в 2 раза. При данном заболевании снижение когнитивных функций рассматривается как независимый фактор риска смерти. Возможный механизм формирования когнитивной дисфункции у таких пациентов – структурные изменения гиппокампа. В литературе упоминаются единичные исследования, посвященные изучению связей параметров гиппокампа с когнитивными функциями у таких пациентов, однако до настоящего времени эта проблема не освещена в достаточной степени. Изменения гиппокампа при сердечной недостаточности и их влияние на когнитивные функции в настоящее время изучены недостаточно. Наличие подобных данных позволило бы расширить представления о морфофункциональных изменениях центральной нервной системы на фоне хронической сердечной недостаточности и использовать эту информацию для своевременной диагностики когнитивных расстройств.

Ключевые слова: гиппокамп, хроническая сердечная недостаточность, когнитивные функции, сердечно-сосудистые заболевания.

COGNITIVE FUNCTIONS AND STATE OF THE HIPPOCAMPUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: CURRENT VIEWS

Bugaeva O.V.¹, Shvarts E.Y.², Akimova N.S.¹, Persashvili D.G.³, Ledvanova T.Y.¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: link7fun@rambler.ru;

²Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg;

³University Clinical Hospital № 1 named after S.R. Mirovtortseva, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov

The hippocampus is extremely sensitive to hypoxia and changes in cerebral blood flow. Chronic heart failure can lead to the development of disorders in the anatomical structure of the hippocampus and cause the appearance and / or aggravation of existing cognitive disorders. The search for relationships between structural changes in the hippocampus and cognitive functions in patients with heart failure is attracting increasing attention from researchers. The aim of the study is to analyze the studies devoted to the study of the relationship between structural changes in the hippocampus and cognitive functions in patients with heart failure. A comparative analysis of data from Russian and foreign publications devoted to the study of cognitive functions and the state of the hippocampus

in patients with heart failure was performed. The sources were searched in Pubmed databases. Scopus. Ebscohost. Medline. eLIBRARY.RU. The search depth was 10 years: from 2010 to 2020. The literature review included reports on randomized and cohort studies; meta-analyses and systematic reviews; and articles in English, in Russian. The results of the study. In elderly people with heart failure, the risk of developing cognitive dysfunction significantly increases by almost 2 times. In this disease the decrease of cognitive functions is considered as an independent risk factor for death. A possible mechanism for the formation of cognitive dysfunction in such patients is structural changes in the hippocampus. The literature mentions a few studies devoted to the study of the relationship between the parameters of the hippocampus and cognitive functions in such patients, but so far this problem has not been sufficiently covered. Changes in the hippocampus in heart failure and their effect on cognitive function are currently poorly understood. The availability of such data would allow us to expand our understanding of the morphofunctional changes in the central nervous system against the background of chronic heart failure and use this information for the timely diagnosis of cognitive disorders.

Keywords: hippocampus, chronic heart failure, cognitive functions, cardiovascular diseases.

История изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) исчисляется тысячелетиями. Первые клинические случаи, связанные со «слабостью сердца» или «сердечной дисфункцией», описаны в древнеегипетском папирусе Эберса и датируются примерно 1550 г. до н. э. [1].

Согласно современным представлениям, ХСН рассматривается как патология, развивающаяся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающая в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, ассоциирующаяся с мультиорганной дисфункцией за счет несоответствия между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом и их метаболическими потребностями, это закономерный финал практически всех сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

По данным трех крупных эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН (1998, 2000, 2002, 2007 и 2014 гг.), ЭПОХА-Госпиталь-ХСН (2005 г.) и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН (2015 г.), проведенных в Российской Федерации, установлено, что с 1998 г. более чем в 2 раза увеличилось абсолютное число пациентов, страдающих ХСН [4]. При этом количество больных тяжелой ХСН III–IV функциональных классов (ФК) увеличилось с 1,8% до 3,1%, а к 2030 г. ожидается увеличение роста больных с ХСН на 46% [5, 6]. Старение населения и рост заболеваемости артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), гиперхолестеринемией делают ХСН все более распространенной во всем мире. В настоящее время более 65% российских больных ХСН – старше 60 лет [7].

Патогенез ХСН сложен, неоднороден и является многофакторным процессом. Это тесное сочетание проявлений воздействия на сердечно-сосудистую систему этиологического фактора и мобилизации целого комплекса компенсаторных механизмов [8].

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации в настоящее время

являются АГ (95,5%), СД (15,9%), хроническая обструктивная болезнь легких (13%), постоянная и пароксизмальная фибрилляция предсердий (12,8%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%). Увеличивается количество пациентов с пороками сердца (4,3%). Кроме того, к формированию ХСН могут приводить перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии, токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и др.), анемии (12,3%) [9]. В последние годы одной из главных причин развития ХСН стала ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69,7%), причем ее вклад в общую структуру заболеваемости ХСН постоянно увеличивается [10-12]. Кроме того, ИБС является одним из факторов, ассоциирующихся с повышенным риском смерти у больных ХСН [13-16]. В свою очередь, ХСН, особенно часто встречающаяся у пожилых пациентов, сопровождается многочисленными как кардиальными, так и экстракардиальными расстройствами. Например, нельзя недооценивать роль ХСН (наряду с нередко сочетающимися с ней СД, АГ и гиперлипидемией) в развитии изменений со стороны центральной нервной системы (ЦНС). В результате наблюдается снижение когнитивных способностей, вначале легкой степени, затем медленно прогрессирующее. Несвоевременная диагностика и отсутствие коррекции когнитивной дисфункции нередко приводят к развитию деменции. Механизм развития когнитивных нарушений при ХСН в настоящее время изучен недостаточно. В литературе еще несколько десятилетий назад стали появляться работы, посвященные связи между симптомной ХСН и «мозговой недостаточностью». В частности, термин «кардиогенная деменция» впервые был описан еще в 1970-х гг. [17]. Следует отметить, что существуют работы, демонстрирующие участие как механических (например, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при ХСН) факторов, так и различных нейрогормональных, воспалительных и метаболических механизмов в этом сложном процессе [18]. Нельзя не упомянуть о том, что два важнейших органа – сердце и мозг – часто подвержены сходным патологическим процессам и патофизиологическим механизмам. Между ними существуют множественные связи, под воздействием которых может происходить взаимное ухудшение функций обоих органов [19, 20].

Более 100 исследований, опубликованных за последние три десятилетия, были нацелены на разработку фенотипа ХСН, ассоциированного с когнитивной дисфункцией и изменениями ГМ [21, 22, 23]. Несмотря на определенные достигнутые в этом направлении успехи, до настоящего времени отсутствуют рекомендации по ведению подобных пациентов.

Цель исследования: изучить когнитивные функции и состояние гиппокампа у больных ХСН.

Материалы и методы исследования

Выполнен сравнительный анализ данных российских и зарубежных публикаций, посвященных изучению когнитивных функций и состояния гиппокампа у больных ХСН. Поиск источников проводился в базах Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 10 лет: с 2010 по 2020 гг. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время все больше исследователей проявляют интерес к изучению связей маркеров ХСН с различными характеристиками гиппокампа – небольшого билатерального участка лимбической системы, расположенного в медиальной височной доле. Гиппокамп состоит из различных типов пирамидных клеток, которые обозначают как зоны CA1, CA2 и CA3 («CA» от лат. *cogni Ammonis* – аммонов рог) [24]. В некоторых источниках описывается дополнительная область – CA4, которая прилегает к воротам зубчатой извилины, состоящей из зернистых клеток, аксоны которых (мшистые волокна) связывают зубчатую извилину и гиппокамп (CA4/CA3) [25]. К настоящему моменту опубликовано несколько тысяч экспериментальных работ, посвященных изучению его функций, однако до сих пор не существует однозначного представления о роли гиппокампа в процессах памяти, о его вовлеченности в функции запечатления, сохранения и извлечения информации из памяти. В целом, клинические и экспериментальные данные подтверждают связь гиппокампа с процессами обучения, с долговременной и кратковременной памятью, а также с когнитивными изменениями в ходе патологического и нормального старения [26]. Нейроны гиппокампа способны обновляться на протяжении всей жизни, обладают нейропластичностью [27]. Потенциально дальнейшее изучение свойств этой уникальной структуры головного мозга (ГМ) может открывать новые возможности, направленные на улучшение и восстановление памяти, в том числе и у больных ХСН.

Обращают на себя внимание работы по изучению прогностической значимости уменьшения объема гиппокампа в развитии умеренных когнитивных расстройств, которые возникают на фоне ХСН. У таких пациентов отмечаются когнитивные и эмоциональные нарушения, включая нарушение памяти (вплоть до деменции) и депрессию, которые оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и способность к самообслуживанию и ассоциируются с повышенной смертностью таких пациентов [28]. Так, в 2013 г. в «Journal of Cardiac Failure» было опубликовано исследование, в котором при проведении ядерной магнитно-

резонансной томографии (яМРТ) ГМ и клинической оценке эмоционально-когнитивного статуса выявлялись повреждения ГМ в областях, контролирующих память и исполнительную функцию, при ХСН. Были обследованы группы пациентов с ХСН (17 человек, средний возраст $54,4 \pm 8,1$ года; из них 12 мужчин; ФВ ЛЖ $28\% \pm 7\%$; ФК II по NYHA) и здоровых участников, составивших контрольную группу (50 человек, возраст $50,6 \pm 7,0$ года; из них 29 мужчин). Всем обследуемым лицам выполнялась яМРТ ГМ с измерением степени атрофии гиппокампа, а также оценивался уровень депрессии с помощью опросника Beck Depression Inventory (BDI-II). Результаты исследования показали, что степень атрофии правого гиппокампа была достоверно более выражена у пациентов с ХСН, чем у лиц из группы контроля, в то время как при оценке выраженности атрофии левого гиппокампа значимых различий между контрольной группой и больными ХСН не выявлено. Кроме того, в группе пациентов с ХСН были худшие результаты оценки уровня депрессии (которые коррелировали со степенью атрофии гиппокампа), по сравнению с контрольной группой [29].

В июле 2016 г. в японском журнале «Circulation Journal» опубликованы результаты проспективного исследования, в которое были включены 40 пациентов с симптомной ХСН (стадия С) и 40 пациентов с заболеваниями сердца и бессимптомной ХСН (стадия В). Всем измерялся мозговой кровоток в 4 переднезадних сегментах гиппокампа посредством яМРТ головного мозга. Депрессивные симптомы и показатели памяти (кратковременной и долгосрочной) анализировались с помощью гериатрической шкалы депрессии (GDS) и шкалы памяти Векслера (WMS-R) соответственно. Мозговой кровоток в задних сегментах гиппокампа был достоверно ниже у пациентов с симптомной ХСН. Множественный регрессионный анализ выявил значимую ассоциацию между уровнем мозгового кровотока в гиппокампе и оценкой GDS или показателей долгосрочной памяти при симптомной ХСН, т.е. изменения гиппокампа ассоциированы с депрессивными симптомами и когнитивными нарушениями у больных ХСН [30].

В 2017 г. в журнале «European journal of heart failure» группой ученых из США опубликованы результаты исследования, включавшего 19 пациентов с ХСН (из них 9 пациентов с ХСН ишемического генеза) со сниженной ФВ и II-III ФК по NYHA (средний возраст $55,5 \pm 9,1$ года) и 29 здоровых лиц (группа контроля, средний возраст $51,4 \pm 5,3$ года). Всем пациентам посредством яМРТ головного мозга измерялся мозговой кровоток. У пациентов с ХСН наблюдалось снижение показателей мозгового кровотока в различных областях ГМ, в том числе и в гиппокампе, по сравнению с контрольной группой. Патологические процессы, способствующие снижению мозгового кровотока при ХСН, недостаточно изучены, но могут

быть обусловлены обычно встречающимся в этом состоянии снижением сердечного выброса [31].

В 2015 г. в журнале «European journal of heart failure» опубликовано исследование, в котором для оценки степени уменьшения объема отдельных областей гиппокампа были обследованы 17 пациентов с ХСН (средний возраст $54,4 \pm 2,0$ года; 12 мужчин, ФВ левого желудочка $28,3 \pm 6,8\%$; ФК по NYHA II/III 94%/6%) и 34 здоровых человека – группа контроля ($52,3 \pm 1,3$ года; 24 мужчины) с помощью яМРТ ГМ высокого разрешения и проведена оценка изменений с помощью морфометрических процедур. У пациентов с ХСН выявлялись меньшие объемы гиппокампа, чем в группе контроля. Уменьшение объема было обнаружено главным образом в зоне СА1, которая является морфологическим субстратом функций обучения и памяти, а также в средней и задней части СА3. Таким образом, уменьшение объема гиппокампа может способствовать снижению кратковременной памяти у пациентов с ХСН [32].

Связь наличия ХСН с когнитивной дисфункцией подтверждают и результаты исследования, представленные в 2018 г. в «Journal of General Internal Medicine». Научная работа заключалась в проведении обсервационного когортного исследования, оценивающего взаимосвязи между ХСН и нейрокогнитивным статусом у пожилых людей, состоявшего из двух этапов. На первом этапе был проведен кросс-секционный анализ с использованием мультиномиальной логистической регрессии, показателей когнитивных функций и распространенности ХСН. Был изучен нейрокогнитивный статус 6495 участников (средний возраст 76,3 года), из них у 953 человек (средний возраст 77,8 года) была подтвержденная ХСН, а у 5542 участников (средний возраст 76,1 года) признаки ХСН отсутствовали. На основании результатов стандартизированных когнитивных тестов всех участников разделили на 3 группы: группа с нормальными показателями когнитивных функций, группа с умеренными когнитивными нарушениями и группа пациентов с деменцией. В результате у участников с ХСН чаще выявлялись критерии деменции, чем у участников без ХСН. На втором этапе рассматривалась только подгруппа участников исследования, не имеющих признаков ХСН (всего обследованы 5414 человек). В дальнейшем, через 15 лет, у 796 участников развилась ХСН, а у 4816 участников по-прежнему отсутствовали признаки ХСН. На данном этапе проводился анализ изменений когнитивных функций в течение 15-летнего периода между лицами, у которых развилась ХСН, и теми, у кого ее не было. Ухудшение когнитивных способностей встречалось чаще среди лиц, у которых развилась ХСН, по сравнению с теми, у кого ее не было. Результаты не отличались по фракции выброса [33].

В январе 2020 г. в «International Journal of Cardiology» японские ученые опубликовали

исследование, посвященное анализу связей изменения перфузии гиппокампа со структурно-функциональными характеристиками сердца у пациентов с ХСН. У 70 больных с ХСН в возрасте $66,8 \pm 8,9$ года был исследован мозговой кровоток в гиппокампе, была проведена оценка результатов опроса по гериатрической шкале депрессии (GDS) и эхокардиографических параметров. Эхокардиография была проведена повторно через $3,1 \pm 0,5$ года. По результатам исследования получено первое доказательство того, что изменение перфузии гиппокампа в сочетании с депрессивными симптомами может привести к изменениям параметров сердца у пациентов с ХСН [34].

В январе 2020 г. в журнале «Circulation Research» группой немецких ученых опубликовано исследование, целью которого было выявление потенциальных корреляционных связей между биомаркерами ХСН и плотностью серого вещества ГМ. Были обследованы 80 пациентов (из них 22 женщины; средний возраст $54,9 \pm 5,3$ года), страдающих ХСН, и 60 здоровых участников, сопоставимых по полу и возрасту (из них 17 женщин; средний возраст – $52,2 \pm 6,3$ года). Всем лицам, включенным в исследование, определялся уровень NT-proBNP, выполнялись электрокардиография, яМРТ ГМ и тщательное клинико-нейропсихологическое обследование. В результате была обнаружена достоверная отрицательная связь между NT-proBNP и толщиной серого вещества в левом гиппокампе у пациентов с ХСН [35].

В 2019 г. в «The American Journal of Cardiology» группа японских ученых представила результаты проспективного исследования, в которое с ноября 2014 г. по май 2018 г. был включен 491 пациент с ХСН. Пациентов разделили на две группы – высокого и низкого риска, в группу высокого риска вошли 170 пациентов в возрасте 84 ± 8 лет с высоким ФК по NYHA, у которых посредством яМРТ выявлены признаки атрофии гиппокампа. В группу низкого риска был включен 321 пациент в возрасте 76 ± 12 лет без признаков атрофии гиппокампа. По результатам исследования выявлено, что у пациентов с признаками атрофии гиппокампа чаще развивалась почечная дисфункция и возникали сердечно-сосудистые события, чем у пациентов без атрофии гиппокампа. Регрессионная модель Кокса и анализ Каплана–Мейера показали, что атрофия гиппокампа была значительно связана с развитием сердечно-сосудистых событий. Таким образом, атрофия гиппокампа является значимым и независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и может быть включена в стратификацию риска пациентов данной категории [36].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (а отчасти и благодаря этому), распространенность ХСН продолжает расти и в среднем удваивается каждое десятилетие, а в ближайшие 20–30 лет предположительно

возрастет на 40–60% [37]. В литературе упоминаются единичные исследования, посвященные изучению связей параметров гиппокампа с когнитивными функциями у больных ХСН, однако до настоящего времени эта проблема не освещена в достаточной степени. Следует отметить, что степень изменений гиппокампа при ХСН и их влияние на когнитивные функции у подобных пациентов в настоящее время изучены недостаточно, тогда как наличие подобных данных позволило бы расширить представления о морфофункциональных изменениях ЦНС на фоне ХСН и использовать эту информацию с целью своевременной диагностики когнитивных расстройств [38].

Заключение

ХСН является значимым фактором, ассоциирующимся с развитием и прогрессированием когнитивной дисфункции. Возможными механизмами формирования когнитивной дисфункции у больных ХСН являются структурные изменения гиппокампа, снижение мозгового кровотока и развитие гипоксии ГМ.

Список литературы

1. Bou Khalil R, Richa S. When affective disorders were considered to emanate from the heart: the Ebers papyrus. *The American journal of psychiatry*. 2014. V. 171(3). P. 275. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070860
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. 2018. Т. 58(6S). С. 8-158.
3. Lee C. S., Auld J. Heart Failure: A Primer. *Critical care nursing clinics of North America*. 2015. V. 27(4). P. 413–425. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.07.009.
4. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // *Российский кардиологический журнал*. 2016. №8. С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Фролова Э.Б., Якушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной

недостаточности // Вестник современной клинической медицины. 2013. № 6(2). С. 87-83.

6. Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // Архивъ внутренней медицины. 2018. №2 (40). С. 85-99.

7. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк Ю.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Стражеско И.Д., Скворцов А.А., Рунихина Н.К., Фролова Е.В. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов // Кардиология. 2018. № 58(12S). С. 42-72.

8. Fernandes S.L., Carvalho R.R., Santos L.G., Sá F.M., Ruivo C., Mendes S.L., Martins N., Morais J.A. Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2020. V. 114(1). P. 120–129. DOI: 10.36660 / abc.20190111.

9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. № 58(S6). С. 1-159. DOI: 10.18087/cardio.2475.

10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Даниелян М.О., Артемьева Е.Г., Маленкова В.Ю., Порошина Е.А., Тарловская Е.И., Смирнова Е.А., Якушин С.С., Щербинина Е.В. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Сердечная Недостаточность. 2011. № 12 (2). С. 63–68.

11. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В., Щербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН) // Сердечная Недостаточность. 2016. № 17(6). С. 299–305. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239

12. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А.

Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий // Сердечная Недостаточность. 2013. № 14(1). С. 14–21. DOI: 10.18087/rhfj.2013.1.1806

13. Селезнев С.В. Прединдикторы неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2010. №2. С. 85-92.

14. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Белоусова О.Н. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца // Актуальные проблемы медицины. 2015. №4 (201).

15. Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г., Старостин И.В., Ларин В.Г., Кульбачинская О.М. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше // Кардиология. 2019. № 59(12S). С. 25-36. DOI: 10.18087/cardio.n431.

16. Silverdal J., Sjöland H., Bollano E., Pivodic A., Dahlström U., Fu M. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. ESC Heart Fail. 2020. V. 7(1). P. 264–273. DOI:10.1002/ehf2.12568.

17. Cannon J.A., McMurray J.J., Quinn T.J. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. Alzheimers Res Ther. 2015. V. 7(1). P. 22. DOI: 10.1186/s13195-015-0106-5.

18. Havakuk, O., King, K. S., Grazette, L., Yoon, A. J., Fong, M., Bregman, N., Elkayam, U., & Kloner, R. A. Heart Failure-Induced Brain Injury. Journal of the American College of Cardiology. 2017. V. 69(12). P. 1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.022.

19. Kim M.S., Kim J.J. Heart and brain interconnection - clinical implications of changes in brain function during heart failure. Circ J. 2015. V. 79(5). P. 942-947. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0360.

20. Doehner W. Dementia and the heart failure patient. European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology. 2019. V. 21(Suppl L). P. L28-L31. DOI: 10.1093/eurheartj/suz242.

21. Cannon J.A., Moffitt P., Perez-Moreno A.C., Walters M.R., Broomfield N.M., McMurray J.J.V., Quinn T.J. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of cardiac failure. 2017 Jun;23(6):464-475. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.007.

22. Woo M.A., Ogren J.A., Abouzeid C.M., Macey P.M., Sairafian K.G., Saharan P.S., Thompson P.M., Fonarow G.C., Hamilton M.A., Harper R.M., Kumar R. Regional hippocampal damage in heart failure. European journal of heart failure. 2015. V. 17(5). P. 494-500. DOI: 10.1002/ejhf.241.

23. Pressler S.J., Jung M. Chronic Heart Failure With Memory and Attention Dysfunction: Old Problem, Thinking Anew. *JACC Heart Fail.* 2018. V. 6(7). P. 593-595. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.04.017
24. Fogwe L.A., Reddy V., Mesfin F.B. Neuroanatomy, Hippocampus. 2021 Feb 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jan–. PMID: 29489273.
25. Schmeiser B., Li J., Brandt A., Zentner J., Doostkam S., Freiman T.M. Different mossy fiber sprouting patterns in ILAE hippocampal sclerosis types. *Epilepsy Res.* 2017. V. 136. P. 115-122. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2017.08.002.
26. Bettio L.E.B., Rajendran L., Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2017. V. 79. P. 66-86. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.030.
27. Цинзерлинг В.А., Сапаргалиева А.Д., Вайншенкер Ю.И., Медведев С.В. Проблемы нейропластичности и нейропротекции // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2013. № 4. С. 3-12.
28. Niizeki T., Iwayama T., Ikeno E., Watanabe M. Prognostic Importance of Hippocampal Atrophy in Patients With Chronic Heart Failure. *The American journal of cardiology.* 2019. V. 123(7). P. 1109–1113. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.12.035.
29. Pan A., Kumar R., Macey P.M., Fonarow G.C., Harper R.M., Woo M.A. Visual assessment of brain magnetic resonance imaging detects injury to cognitive regulatory sites in patients with heart failure. *Journal of cardiac failure.* 2013. V. 19(2). P. 94-100. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.12.001.
30. Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Sugimura K., Takahashi J., Ito K., Miyata S., Furukawa K., Arai H., Fukumoto Y., Taki Y., Shimokawa H. Hippocampal Blood Flow Abnormality Associated With Depressive Symptoms and Cognitive Impairment in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* 2016. V. 80(8). P. 1773–1780. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0367.
31. Roy B., Woo M.A., Wang D.J.J., Fonarow G.C., Harper R.M., Kumar R. Reduced regional cerebral blood flow in patients with heart failure. *European journal of heart failure.* 2017. V. 19(10). P. 1294–1302. DOI: 10.1002/ejhf.874.
32. Woo M.A., Ogren J.A., Abouzeid C.M., Macey P.M., Sairafian K.G., Saharan P.S., Thompson P.M., Fonarow G.C., Hamilton M.A., Harper R.M., Kumar R. Regional hippocampal damage in heart failure. *European journal of heart failure.* 2015. V. 17(5). P. 494-500. DOI: 10.1002/ejhf.241.
33. Witt L. S., Rotter J., Stearns S. C., Gottesman R. F., Kucharska-Newton A. M., Richey Sharrett A., Wruck L. M., Bressler J., Sueta C. A., Chang P. P. Heart Failure and Cognitive Impairment in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of general internal medicine.* 2018 V.

33(10). P. 1721-1728. DOI: 10.1007/s11606-018-4556-x.

34. Suzuki H., Matsumoto Y., Sugimura K., Takahashi J., Miyata S., Fukumoto Y., Taki Y., Shimokawa H. Impacts of hippocampal blood flow on changes in left ventricular wall thickness in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2020. V. 310. P. 103-107. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.01.019.

35. Mueller K., Thiel F., Beutner F., Teren A., Frisch S., Ballarini T., Möller H. E., Ihle K., Thiery J., Schuler G., Villringer A., Schroeter M. L. Brain Damage With Heart Failure: Cardiac Biomarker Alterations and Gray Matter Decline. *Circulation research*. 2020. V. 126(6). P. 750-764. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315813

36. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // *Лечащий врач*. 2018. № 7. P. 11-14.

37. Краснов В.С., Крылова Ю.С., Тимофеева А.А., Скоромец А.А., Сорокоумов В.А., Ситникова М.Ю., Великанов А.А. Нарушения когнитивных функций у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. V. 111(6). P. 73-76.

38. Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Kotozaki Y., Takahashi J., Ito K., Fukumoto Y., Kawashima R., Taki Y., Shimokawa H. Interactions between the heart and the brain in heart failure patients assessed by magnetic resonance imaging - interim results from Brain assessment and investigation in Heart Failure Trial (B-HeFT). *European Heart Journal*. 2013. V. 34(P). P. 27-32. DOI: 10.1093/eurheartj/eh309.P2732.