

Прогностическая значимость умеренных когнитивных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском

Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия
454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Цель исследования – оценка прогностической значимости когнитивных нарушений (КН), выявляемых с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском (КВР).

Пациенты и методы. В исследование включено 111 мужчин и женщин 40–75 лет с высоким и очень высоким КВР. Высокий КВР был установлен у 30 (27,0%) пациентов, очень высокий КВР – у 81 (73,0%). Медиана балла КШОПС у обследованных составляла 28,0 (27,0–28,0). У 71 (63,9%) пациента показатель КШОПС равнялся ≥ 28 баллам. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) выявлены у 40 (36,1%) больных. Длительность периода наблюдения достигала 24,6 (14,4–34,5) мес.

За комбинированную конечную точку были приняты смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Результаты и обсуждение. События, составляющие комбинированную конечную точку, произошли у 40 (36,0%) пациентов. По данным анализа Каплана–Мейера, пациенты с УКН (24–27 баллов по КШОПС) отличались значимо более низкой выживаемостью при наблюдении более 2 лет. При использовании регрессии Кокса установлено, что УКН ассоциировались с увеличением в 2,56 раза относительного риска (ОР) развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, составляющих конечную точку (95% ДИ 1,22–5,33; $p=0,013$).

Прогностическая ценность КН, в частности в отношении развития кардиоваскулярных событий, наблюдалась у пациентов различных возрастных групп. КШОПС – простой скрининговый тест, который должен шире использоваться, в том числе для выявления пациентов с повышенным КВР.

Заключение. Наличие УКН связано с увеличением ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; кардиоваскулярный риск; краткая шкала оценки психического статуса; выживаемость.

Контакты: Вадим Викторович Генкель; henkel-07@mail.ru

Для ссылки: Генкель ВВ, Кузнецова АС, Салашенко АО и др. Прогностическая значимость умеренных когнитивных нарушений у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):33–37.

Prognostic significance of moderate cognitive impairment in patients at high and very high cardiovascular risk

Henkel V.V., Kuznetsova A.S., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

64, Vorovsky St., Chelyabinsk 454092

Objective: to assess the prognostic significance of cognitive impairment (CI) detected using the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale in patients at high and very high cardiovascular risk (CVR).

Patients and methods. The investigation enrolled 111 men and women aged 40–75 years at high and very high CVR. High and very high CVR was established in 30 (27.0%) and 81 (73.0%), respectively. The median MMSE score in the examinees was 28.0 (27.0–28.0). The MMSE score was equal to ≥ 28 in 71 (63.9%) patients. Moderate CI (MCI) was found in 40 (36.1%) patients. The follow-up duration was 24.6 (14.4–34.5) months.

The combined endpoint was taken to be death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalization, nonfatal stroke, and coronary revascularization.

Results and discussion. The events constituting the combined endpoint occurred in 40 (36.0%) patients. The Kaplan–Meier analysis showed that patients with MCI (24–27 MMSE scores) had a significantly lower >2-year survival rate. The Cox regression analysis established that MCI was associated with a 2.56-fold increase in the relative risk (RR) of the adverse cardiovascular events constituting the endpoint (95% CI, 1.22–5.33; $p=0.013$).

The prognostic value of CI, in particular with respect to the development of cardiovascular events, was observed in various age groups of patients. MMSE is a simple screening test that should be used more widely, including for the identification of patients at increased CVR.

Conclusion. The presence of MCI is associated with the RR of adverse cardiovascular events.

Keywords: moderate cognitive impairment; cardiovascular risk; Mini-Mental State Examination scale; survival.

Contact: Vadim Viktorovich Henkel; henkel-07@mail.ru

For reference: Henkel VV, Kuznetsova AS, Salashenko AO, et al. Prognostic significance of moderate cognitive impairment in patients at high and very high cardiovascular risk. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):33–37.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-33-37

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества, что связано, с одной стороны, с увеличением их распространенности на фоне прогрессирующего старения населения, а с другой – с ростом материальных затрат национальных систем здравоохранения на лечение и поддержание жизнедеятельности пациентов с деменцией [1, 2].

Крайне важно, что в последние годы повышается частота умеренных когнитивных нарушений (УКН), определяемых как минимальное снижение когнитивных функций в отсутствие значимого нарушения самостоятельной повседневной активности [3, 4]. Распространенность УКН у лиц 60–64 лет составляет около 6,7%, 65–69 лет – 8,4%, старше 70 лет – 7,5–36,5% [3]. У пациентов стационаров в возрасте старше 65 лет КН наблюдаются почти в 40% случаев, что ассоциируется с ухудшением как краткосрочного, так и отдаленного прогноза [5]. Наличие УКН может служить предиктором развития деменции в течение жизни. Так, по данным крупных проспективных исследований, основными предикторами развития деменции в пожилом возрасте являются наличие сосудистых факторов риска и исходный когнитивный статус в зрелом возрасте [6]. Таким образом, у пациентов с УКН и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) крайне высок риск как конверсии УКН в деменцию, так и возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [7, 8].

Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – один из наиболее изученных и широко используемых инструментов скрининга КН в клинической практике [9]. С учетом установленной взаимосвязи КН и сердечно-сосудистого риска (КВР) актуальным является вопрос о прогностической значимости КН в отношении развития сердечно-сосудистых событий.

В исследовании J. An и соавт. [10] изучалась прогностическая роль КН, выявленных с помощью КШОПС, в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Авторами был проведен анализ исследования BLSA (Beijing Longitudinal Study of Aging), включавшего 1996 участников, средний возраст которых составлял 69 лет. У пациентов, имевших балл по КШОПС от 24 до 27, относительный риск (ОР) смерти от ССЗ достигал 1,67 (95% ДИ 1,15–2,44; $p=0,008$) с поправкой на вмешивающиеся факторы. Было установлено, что снижение балла КШОПС на каждые 5 пунктов ассоциировалось с увеличением ОР смерти от всех причин на 34% и сердечно-сосудистой смерти на 56%. По мнению ряда авторов, снижение балла КШОПС указывает на цереброваскулярное повреждение у пациентов с высоким КВР и может служить инструментом оценки риска как цереброваскулярных катастроф, так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в целом [11].

Цель исследования – определение прогностической значимости КН, выявляемых с помощью КШОПС, у пациентов с высоким и очень высоким КВР.

Пациенты и методы. В исследование включены мужчины и женщины 40–75 лет, имевшие высокий и очень высо-

кий КВР, установленный в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. [12]. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета. *Критериями не включения (и/или исключения)* в исследование являлись: острый период нарушения мозгового и коронарного кровообращения; тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); злокачественные новообразования; психические заболевания; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

У всех пациентов брали кровь в утренние часы, натощак. Определяли следующие показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликированного гемоглобина; функциональное состояние почек – по уровню сывороточного креатинина с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Исследовали также концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Всем пациентам проводили ультразвуковое дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией, внутренние сонные артерии, наружные сонные артерии. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) определяли в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм, или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, или на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [13]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру поперечного сечения сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей (АНК). В продольном и поперечном сечении с обеих сторон осматривали следующие артерии на доступных участках: общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, артерии берцового сегмента и тыла стопы. Степень стенозирования исследуемых сосудов определяли планиметрически и с использованием гемодинамических доплерографических критериев.

Комбинированной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты (n=111)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61,0 [55,0–66,5]
Мужчины/женщины, n (%)	56 (50,4)/55 (49,6)
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,0 (25,0–31,0)
Ожирение, n (%)	40 (36,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	74 (66,6)
Курение, n (%)	32 (28,2)
ИБС, n (%)	79 (71,7)
ПИК, n (%)	35 (31,5)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	28 (25,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	8 (7,20)
Переменяющаяся хромота, n (%)	27 (24,3)
СД 2-го типа, n (%)	46 (41,4)
АГ, n (%)	95 (85,5)
ХСН, n (%)	70 (63,1)
Дезагреганты, n (%)	79 (71,7)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	63,0 (56,7)
Ингибиторы РААС, n (%)	80 (72,0)
Диуретики, n (%)	18 (16,2)
Статины, n (%)	73 (65,7)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	29 (26,1)
Инсулинотерапия, n (%)	16 (14,4)
ОХС, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,00 (3,88–5,74)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,95 (1,97–3,90)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,22 (1,04–1,55)
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,41 (1,07–1,90)
ВчСРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,38 (1,26–5,51)
Гликированный гемоглобин, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,30 (4,80–6,43)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	58,0 (49,2–69,7)
ТКИМ ОСА, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
слева	0,86 (0,74–1,00)
справа	0,89 (0,76–1,02)
АСБ в сонных артериях, n (%)	87 (78,4)
Максимальный стеноз сонных артерий, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35,0 (25,0–45,0)
АСБ в АНК, n (%)	77 (69,4)
Стеноз АНК ≥50%, n (%)	39 (35,1)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ингибиторы РААС – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Статистический анализ полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала (25-й; 75-й перцентили). Для анализа выживаемости в группах применяли метод Каплана–Мейера, для сравнения двух кривых – лог-ранговый критерий. С целью выявления факторов риска для выживаемости использовали регрессионный пошаговый анализ Кокса. Зависимым (прогнозируемым) признаком при этом считали время до наступления исхода, независимыми признаками – изучаемые факторы. Критический уровень значимости (p) для всех процедур статистического анализа данных принимали равным 0,05.

В исследование включено 111 пациентов с высоким и очень высоким КВР. Высокий КВР был установлен у 30 (27,0%) пациентов: у 9 (8,10%) из них выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м²; у 11 (9,90%) – один выраженный фактор риска ССЗ в виде тяжелой артериальной гипертензии (АГ) или гиперхолестеринемии; у 10 (9,00%) – риск по SCORE ≥5% и ≤10%. Очень высокий КВР был определен у 81 (73,0%) больного: у 79 (71,2%) – ИБС; у 2 (1,80%) – сахарный диабет (СД) 2-го типа в сочетании с большими факторами риска ССЗ. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице.

Таким образом, большинство пациентов страдали атеросклеротическими ССЗ: более 70% из них имели ИБС, 24,3% – перемежающуюся хромоту, 31,5% перенесли инфаркт миокарда. Сердечная недостаточность диагностирована у 63,1% больных. Более чем в 2/3 наблюдений выявлены АСБ в периферических артериях.

Медиана балла КШОПС у пациентов составляла 28,0 (27,0–28,0). У 71 (63,9%) пациента значение КШОПС было ≥28 баллов. УКН установлены у 40 (36,1%) больных. КН, достигавших уровня деменции, у наших пациентов не отмечено. Длительность наблюдения – 24,6 (14,4–34,5) мес.

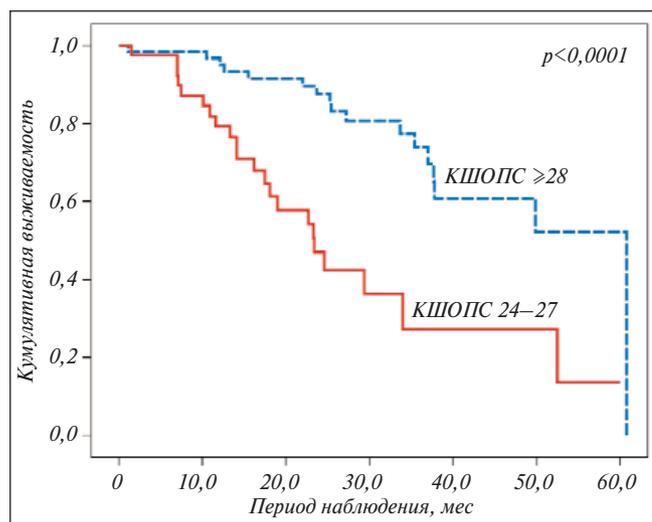
Результаты. Комбинированной конечной точки достигли 40 (36,0%) пациентов: кардиоваскулярная смерть зарегистрирована у 7 (6,30%); нефатальный инфаркт миокарда или инсульт – у 4 (3,60%); нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, – у 29 (26,1%). При этом экстренная коронарная ангиография была проведена 8 (7,20%) пациентам, стентирование коронарных артерий – 3 (2,70%).

Как показал анализ Каплана–Мейера, пациенты с УКН (24–27 баллов по КШОПС) отличались значимо более низкой выживаемостью при наблюдении более 2 лет (см. рисунок).

По данным регрессии Кокса, УКН ассоциировались с увеличением в 2,56 раза ОР (95% ДИ 1,22–5,33; $p=0,013$) развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, составляющих конечную точку, с поправкой на пол, возраст, АГ, курение, ожирение, СД 2-го типа и уровень СКФ, ХС ЛНП и вчСРБ.

Обсуждение. Хорошо известно, что широкий спектр факторов риска ССЗ приводит как к развитию КН, так и к высокой смертности. Атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания рассматриваются как связующее звено между кардиоваскулярными факторами риска, с одной стороны, и КН и смертью от ССЗ – с другой. Так, тяжелый атеросклероз сонных артерий, по данным метаанализа К. Stefanidis и соавт. [14], соотносится с увеличением ОР наличия КН в 1,59 раза (95% ДИ 1,12–2,26; $p=0,01$).

Вместе с тем сведений о прогностической значимости КН у пациентов с высоким КВР недостаточно. В нашем исследовании у пациентов с высоким и очень высоким КВР (24–27 баллов по КШОПС) по сравнению с пациентами с нормальными значениями (≥ 28 баллов по КШОПС) отмечалось увеличение в 2,56 раза (95% ДИ 1,22–5,33) ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий за 24,6 (14,4–34,5) мес наблюдения. М. O'Donnell и соавт. [15] провели одно из крупнейших исследований прогностической роли КН у пациентов с высоким КВР. Авторы проанализировали исследования ONTARGET и TRANSCEND, включавшие 30 959 участников, которые были протестированы с помощью КШОПС [15]. За время наблюдения, медиана которого составляла 56 мес, показатель КШОПС 29–27 баллов ассоциировался с увеличением ОР смерти от ССЗ в 1,07 раза (0,96–1,02); 26–24 балла – в 1,17 раза (1,02–1,35), а < 24 баллов – в 1,77 раза (1,52–2,07) с поправкой на вмешивающиеся факторы. При этом снижение балла по КШОПС было связано со значимым возрастанием ОР инсульта и госпитализации в связи с ХСН, но не инфаркта миокарда. Авторы пришли к заключению, что балл по КШОПС может быть сопоставим с такими показателями, как СКФ, дисфункция левого желудочка или лодыжечно-плечевой индекс, в качестве суррогатного маркера субклинического поражения сосудов и предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [15].



Кривые Каплана–Мейера для кардиоваскулярных событий в зависимости от балла по КШОПС

G. Twigg и соавт. [16] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 2 277 188 участников, прошедших оценку когнитивных функций в возрасте 16–19 лет. При наблюдении в течение 19,2 года (10,7–29,5 года) ОР смерти от ССЗ составил 1,76 (95% ДИ 1,52–2,04) для участников, у которых значения теста GIT (general intelligence tests) соответствовали нижнему квинтилю (в сравнении с верхним квинтилем). Также прогностическая значимость КН (в том числе оцениваемых по КШОПС) сохранялась в популяции пациентов старшего возраста – 65–100 лет [17, 18]. Таким образом, прогностическая ценность КН, в частности в отношении развития кардиоваскулярных событий, наблюдалась у пациентов разных возрастных групп.

В настоящее время головной мозг рассматривается как важное звено сердечно-сосудистого континуума и орган-мишень атеросклероза, а его структура и функции требуют такой же диагностики и мониторинга, как сердце, почки и периферические артерии [19]. КШОПС – простой скрининговый тест, который должен шире использоваться в практике терапевтов и кардиологов, в том числе для выявления пациентов с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11, 19].

Ограничениями данного исследования служат отсутствие данных магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также относительно небольшой объем нейропсихологического обследования пациентов.

Заключение. Таким образом, наличие УКН ассоциировалось с увеличением ОР развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий с поправкой на пол, возраст, АГ, курение, ожирение, СД 2-го типа, уровень СКФ, ХС ЛНП и вчСРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(15):6-12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditinskii*

sovet. 2017;(15):6-12. (In Russ.)].

2. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3-1):87-91. [Kamchatnov PR.

Cognitive reserve, cognitive impairment and possibilities of their pharmacological correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(3-1):87-91. (In Russ.)].

3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cog-

- nitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16; 90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.00000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
4. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006;11(1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(1):4-12. (In Russ.)].
 5. Reynish EL, Napca SM, De Souza N, et al. Epidemiology and outcomes of people with dementia, delirium, and unspecified cognitive impairment in the general hospital: prospective cohort study of 10,014 admissions. *BMC Med*. 2017 Jul 27;15(1):140. doi: 10.1186/s12916-017-0899-0.
 6. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, et al. Mild Cognitive Impairment and Dementia Prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;2:1-11. doi.org/10.1016/j.dadm.2015.12.002
 7. Ball J, Løchen ML, Carrington MJ, et al. Mild cognitive impairment impacts health outcomes of patients with atrial fibrillation undergoing a disease management intervention. *Open Heart*. 2018 Feb 7;5(1):e000755. doi: 10.1136/openhrt-2017-000755. eCollection 2018.
 8. Vassilaki M, Cha RH, Aakre JA, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(4):1237-45. doi: 10.3233/JAD-143078.
 9. Iatraki E, Simos PG, Bertsias A, et al. Cognitive screening tools for primary care settings: examining the 'Test Your Memory' and 'General Practitioner assessment of Cognition' tools in a rural aging population in Greece. *Eur J Gen Pract*. 2017 Dec;23(1):171-178. doi: 10.1080/13814788.2017.1324845.
 10. An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 7;7(15):e008252. doi: 10.1161/JAHA.117.008252.
 11. Angermann CE, Frey A, Ertl G. Cognition matters in cardiovascular disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1721-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehs128. Epub 2012 May 29.
 12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
 13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145. Epub 2012 Nov 1.
 14. Stefanidis K, Askew CD, Greaves K, et al. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018 Mar; 28(1):1-15. doi: 10.1007/s11065-017-9359-z. Epub 2017 Aug 30.
 15. O'Donnell M, Teo K, Gao P, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33(14):1777-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehs053. Epub 2012 May 2.
 16. Twig G, Tirosch A, Derazne E, et al. Cognitive function in adolescence and the risk for premature diabetes and cardiovascular mortality in adulthood. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 5;17(1):154. doi: 10.1186/s12933-018-0798-5.
 17. Skoog J, Backman K, Ribbe M, et al. A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jun;65(6): 1296-1300. doi: 10.1111/jgs.14871. Epub 2017 Mar 21.
 18. Zhou Y, Dong B, et al. Predictors of 49-month mortality in Chinese nonagenarians and centenarians in PLAD study. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Dec;27(6):821-7. doi: 10.1007/s40520-015-0355-y. Epub 2015 Apr 7.
 19. DeCarli C. Assessing the brain as an end-organ of vascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Jun 26;9(8):435-6. doi: 10.1038/nrcardio.2012.92.Zou C.

Поступила 31.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.