

## **Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия | Менделевич Е.Г. | «РМЖ» №7 от 19.05.2016**

Регулярные выпуски «РМЖ» №7 от 19.05.2016 стр. 424-428

Рубрика: Неврология

Автор: Менделевич Е.Г. (ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ)

**Статья посвящена проблеме хронической мозговой сосудистой недостаточности, приведены клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия данной патологии**

*Для цитирования. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейро- протективная терапия // РМЖ. 2016. No 7. С. 424–428.*

Старение населения развитых стран и увеличение распространенности факторов риска развития патологии церебральной сосудистой системы, таких как сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), являются одними из наиболее глобальных проблем в сфере здравоохранения. Среди вариантов цереброваскулярной патологии значительно преобладают хронические формы. Термин «хроническая мозговая сосудистая недостаточность» (ХМСН) имеет в отечественной литературе много синонимов, среди них прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, хроническая ишемия мозга или подкорковая сосудистая деменция, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [1]. В то же время следует отметить, что и в зарубежных стандартах не существует единого объединяющего термина для ХМСН, что обусловлено этиологическим и клиническим разнообразием составляющих ее патологий.

ХМСН является одной из распространенных нозологий ЦНС и важным фактором развития самых инвалидизирующих неврологических заболеваний: инсульта и деменции. С учетом связи с сосудистыми факторами риска, являющимися потенциально курабельными, а также достигнутых успехов в понимании центральных патофизиологических аспектов этого заболевания и его клинико-нейровизуальных параметров желательным и потенциально возможным является предотвращение ХМСН на доморбидном уровне или формирование новых подходов к терапии болезни.

ХМСН является обобщенным диагнозом для различных по этиологии, морфологическим субстратам поражения, клинической картине подтипов хронического сосудистого церебрального поражения. Вопрос о спектре клинических проявлений цереброваскулярной патологии во многом связан с различиями в анатомической структуре и морфологии пораженного сосуда. Следствием патологии крупной магистральной артерии, как правило, атеросклеротической природы, является инсульт. В подавляющем большинстве случаев ХМСН обусловлена патологией сосудов мелкого калибра различного генеза, сопровождаемой клиническими синдромами множественной патологии глубоких отделов головного мозга. Превалирующая роль патологии мелких сосудов с соответствующим спектром МРТ морфологических изменений способствовала созданию терминологического обозначения данной патологии как «болезни сосудов мелкого калибра» или «микроангиопатии» [2]. В то же время сочетание хронического поражения мелких сосудов и инсульта, связанного с патологией крупной артерии, является нередким и взаимно отягчающим состоянием [3, 4].

Термин «микроангиопатии» относится к синдрому сочетанного клинического поражения в виде неврологического многоочагового дефекта, когнитивной дисфункции и нейровизуализационных изменений в результате повреждения мелких артерий, артериол, капилляров, малых вен и венул в головном мозге [5, 6]. Микроангиопатия вовлекает пенетрирующие артерии глубоких отделов мозга с преимущественным поражением базальных ганглиев, таламуса, белого вещества в перивентрикулярном регионе, мозжечка. Кортикальные сосуды обычно не участвуют в картине микроангиопатии [7].

Этиологические факторы, морфологические изменения и клиническая картина поражения мелких сосудов гетерогенны и вариативны. Среди этиологических факторов наиболее распространенными являются пожилой возраст, артериальная гипертензия с развитием гипертонической артериопатии или липогиалиноза. Более редкие

причины включают церебральную амилоидную ангиопатию, генетически детерминированные формы патологии мелких сосудов: CADASIL, CARASIL, болезнь Фабри. В последние годы появляется все больше предположений о возможном участии генетических механизмов в комбинации этиологических факторов спорадического поражения мелких сосудов при ХМСН [8].

Микроангиопатия сопровождается 3 основными структурными поражениями: развитием глубинных инфарктов (лакунарных (ЛИ)), диффузного поражения белого вещества, гиперинтенсивного на МРТ (ГБВ), подкорковых микрогеморрагий (ПМГ) в глубинных отделах полушарий [6, 9, 10]. Если ЛИ и поражение белого вещества хорошо известны в роли нейровизуальных маркеров ХМСН, то включение микрогеморрагий в общую структуру патологии мелких сосудов является недавним и еще не вполне изученным фактом.

Клиническая картина при ХМСН определяется комбинацией 3-х основных синдромов с возможным превалированием того или иного. Среди них: лакунарные инсульты в виде традиционно выделяемых 5 подтипов глубинного поражения вещества мозга, а также развития его в стратегически важных для деменции зонах, таких как таламус, хвостатое ядро. Вторым синдромом является прогрессирующее снижение когнитивных функций до степени деменции, третьим – двигательные расстройства в виде патологии походки, имеющей различные обозначения: сосудистый паркинсонизм, апраксия ходьбы, дисбазия. Паттерны патологии ходьбы при этом имеют разнообразные характеристики: нарушение инициации, замедленность, мелкие шаги, постуральная неустойчивость, которые на тяжелой стадии заболевания сближаются, приводя к значительной или полной невозможности свободного передвижения. Итоговая комбинация когнитивно-моторных-психических функций объединена общим патогенезом – корково-подкоркового разобщения структур головного мозга.

Классическим проявлением ХМСН является деменция. Когнитивный дефект является прогрессирующим и во многом определяет общее прогрессирование ХМСН. Начинаясь с нейродинамических расстройств, прогрессирование когнитивного дефекта приводит к нарушению исполнительных функций с патологией интегрирования в виде нарушения планирования, инициации, регуляции сознательных действий.

В последнее время исследования подчеркивают единство многих факторов риска как для сосудистой деменции, так и для болезни Альцгеймера. Ими являются возраст, курение, малоподвижный образ, ожирение, СД, инсульт и заболевания периферических артерий [11]. В настоящее время высказывается мысль о существовании непрерывного спектра заболевания с признаками обоих типов деменции [12, 13].

### **Клинико-нейровизуальные характеристики микроангиопатии**

На современном этапе диагностика ХМСН должна базироваться на комбинации клинико-нейровизуальных симптомов.

#### **Лакунарные инфаркты мозга**

ЛИ локализуются в глубоких отделах полушарий и имеют малый размер – 3–20 мм в диаметре [10]. Лакунарный инсульт с клиническими проявлениями, возникающий в результате окклюзии перфорирующей артериолы, составляет 20–30% от всех подтипов инсульта. Однако известно, что в клинической картине ХМСН основная масса ЛИ является бессимптомной (до 80%). Объемное МРТ-исследование 3660 пожилых людей выявило наличие одной или нескольких лакун размером 3–20 мм у 23%, большинство из которых были субклиническими (89%) [14].

ЛИ мозга в острой стадии лучше диагностируются на МРТ в виде гиперинтенсивных сигналов на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) и в течение нескольких часов до нескольких дней на T2-взвешенных изображениях или FLAIR [10]. Хронические ЛИ проявляются гипоинтенсивными сигналами в режимах T1 и FLAIR и часто имеют гиперинтенсивный ободок вокруг.

Несмотря на лучший прогноз ЛИ, они характеризуются более высокой частотой рецидивов и высоким риском развития когнитивных нарушений. Традиционное выделение классических клинических синдромов ЛИ (изолированный моторный вариант, изолированный чувствительный вариант, атактический гемипарез, дизартрия и неловкая верхняя конечность, смешанный моторно-сенсорный) не включает варианты возможного его развития в стратегически важных областях с развитием когнитивных нарушений.

#### **Патология белого вещества головного мозга**

Определяется на МРТ как гиперинтенсивный сигнал преимущественно в перивентрикулярном белом веществе на T2 и FLAIR последовательностях [9, 10]. Это изменение белого вещества было описано Nachevski и др. (1987) как лейкоареоз. К настоящему времени очевидна неоднородность патологий, составляющих данный нейровизуальный фенотип [6, 15]. Они могут быть сопряжены с «неполными» инфарктами, демиелинизацией, дегенерацией аксонов и олигодендроцитов. Проведенное 3-месячное исследование серии МРТ у больных с лейкоареозом обнаружило возникающие бессимптомные острые ЛИ, которые присоединялись к имеющемуся лейкоареозу. Механизмы развития ГБВ могут включать в себя хроническую частичную ишемию, гипотензивные эпизоды, связанные с постуральной гипотонией, сердечной аритмией, использованием диуретиков [16]. Распространенность ГБВ составляет 80% в старших возрастных группах (>60 лет) и чаще встречается у женщин [17].

Клинико-нейровизуальные соотношения не всегда однозначны, что связано с различными патологическими составляющими ГБВ. В ряде случаев показана ассоциация ГБВ с нарушением ходьбы, падениями, недержанием мочи, диспраксии [17]. Анализ 16 исследований подтвердил связь между ГБВ и когнитивными нарушениями [6]. По данным крупного метаанализа было продемонстрировано, что наличие феномена ГБВ является значительным фактором риска для развития в будущем инсульта, слабоумия и смерти [9].

С учетом гетерогенности патологии белого вещества и наличия ее в части случаев у здоровых пожилых важным является уточнение микроструктуры вещества новыми технологиями МРТ для прогнозирования развития когнитивно-моторных проблем и дифференциации с нормальным старением [18].

**Церебральные подкорковые микрогеморрагии (ПМГ)** – недавно признанный маркер патологии мелких сосудов. В целом фенотип микрокровоизлияний относится к малым глубоким или поверхностным кровоизлияниям 2–10 мм в диаметре [19, 10]. МРТ в режиме T2 является чувствительным методом для обнаружения ПМГ в виде маленьких округлых периваскулярных сигналов с отложением гемосидерина. ПМГ все чаще встречаются в различных популяциях пациентов, в т. ч. первичного и рецидивирующего ишемического или геморрагического инсульта, болезни Альцгеймера, сосудистых когнитивных нарушений. Распространенность ПМГ в общей популяции составляет около 5%, но может достигать 23–44% у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и 52–83% – у лиц, перенесших внутричерепное кровоизлияние [20]. Самостоятельная актуальность микрокровоизлияний в отношении когнитивных нарушений остается неопределенной, т. к. они сосуществуют с другими патологиями при ХМСН – ЛИ и патологией белого вещества. Вместе с тем имеются данные о роли ПМГ в развитии ряда психоневрологических симптомов: когнитивных расстройств, депрессии, нарушений походки, а также увеличении общей смертности [21]. Комбинация старшего возраста, гипертонии, гипергликемии при наличии ПМГ связана с большим риском кровоизлияния [22].

Показана роль ПМГ в качестве предиктора будущего спонтанного и симптоматического кровоизлияния в мозг [23]. Анатомическое распределение микрокровоизлияний (долевое или глубокое) может иметь диагностическое значение в выявлении подтипов болезни мелких сосудов – гипертонической артериопатии или амилоидной ангиопатии. Долевые микрокровоизлияния более характерны для церебральной амилоидной ангиопатии и могут осложняться долевыми большими кровоизлияниями; глубокие микрокровоизлияния, вероятно, связаны больше с фибриноидным некрозом и чаще приводят к глубинным большим кровоизлияниям [5]. Оба типа микрокровоизлияний могут сосуществовать. Структура патологических субстратов ХМСН с присутствием ПМГ является важной при разработке тактики ведения острого ишемического инсульта, в частности использования возможностей тромболизиса. Кроме этого, при наличии ПМГ необходима взвешенность подхода или ограничение его применения в отношении вторичной профилактики инсульта с применением двойной антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) или антикоагулянтной терапии.

Таким образом, клинические проявления микроангиопатии важны, поскольку являются причинами до 25% ишемических инсультов и большинства внутримозговых кровоизлияний, повышенного риска расстройств ходьбы и баланса [9], наиболее частой причиной сосудистой и смешанной деменции [6, 22, 24].

#### Факторы риска ХМСН

Поскольку в основе развития ХМСН лежат различные механизмы с вариативностью патологических нарушений в мозге, то факторы риска развития данной патологии также могут различаться. Наиболее признанным фактором риска для всего спектра поражения мелких церебральных сосудов является АГ [2, 24].

Развитие ЛИ имеет множественные факторы риска, сходные с таковыми ишемических инфарктов мозга других типов. Значимыми являются: пожилой возраст, АГ, СД, курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемии [5]. Однако имеются данные о различиях в факторах риска при артериосклеротических подтипах поражения мелких сосудов (фибриноидный некроз или микроатерома). В поперечном исследовании 1827 больных диагностированных на МРТ ЛИ были разделены по размеру:  $\leq 7$  мм и 8–20 мм. Было установлено, что ЛИ мелкого диаметра (предположительно обусловленные фибриноидным некрозом) были связаны с наличием СД, а более крупные ЛИ (предположительно связанные с микроатеромой) коррелировали с липопротеидами низкой плотности [25].

При анализе крупных очагов поражения на МРТ была установлена их ассоциация с АГ и курением. У пожилых людей с лакунами на МРТ была выявлена ассоциация с такими факторами, как повышенное ДАД, повышенный уровень креатинина, курение, стеноз внутренней сонной артерии, мужской пол и СД. Сравнение факторов риска у больных с симптоматическими и асимптоматическими ЛИ и их количеством не выявило существенных различий.

Популяционные исследования пациентов с ГБВ показали сильную связь с возрастом и АГ, особенно длительно текущей [15]. Несколько продольных исследований с последовательной МРТ выявили факторы риска прогрессии ГБВ: пожилой возраст, курение, АГ [26, 27]. Показано, что уровень АГ с САД  $\geq 160$  мм рт. ст. у лиц, не получавших лечение антигипертензивными препаратами, предрасполагал к прогрессированию ГБВ. Однако связь этих факторов была значительно более выражена у лиц относительно молодого возраста и не играла роли у лиц  $> 80$  лет. Гипотензивное лечение, начатое в течение 2-х лет, было связано с меньшим увеличением объема ГБВ, чем при отсутствии терапии [28]. Также важную роль в прогрессировании ГБВ играют долгосрочные колебания АД (ортостатическая гипо- или гипертония, большая суточная вариабельность систолического АД). Большинство исследований не обнаружили связь между базовым диабетом и прогрессированием ГБВ. Связь между уровнем холестерина, применением статинов и прогрессированием ГБВ была спорной [5, 29].

Указывается на возможный риск для развития ГБВ высокого уровня гомоцистеина. Высказываются мнения, что в основе данной связи лежит эндотелиальная активация [30]. Чрезвычайно интересные данные получены о непосредственной связи низкого уровня витамина B12 и фолиевой кислоты (независимо от уровня гомоцистеина) с развитием ГБВ. Предполагается, что эти случаи связаны с демиелинизацией, которую, как известно, вызывает дефицит витамина B12. Однако связь ГБВ и повышенного уровня гомоцистеина нельзя считать однозначно подтвержденной [5].

Одним из наиболее достоверных факторов риска развития ПМГ как у здоровых взрослых, так и больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга является АГ [20]. Предполагается, что в развитии глубоких микрогеморрагий значимую роль играет повышенное САД, долевые микрогеморрагии вероятнее развиваются при повышенном уровне ДАД. Роль СД в развитии ПМГ остается неясной. По одним данным, низкий уровень общего холестерина, по другим – низкий уровень триглицеридов ассоциированы с ПМГ независимо от АГ [23].

### Терапия и профилактика

Эффективная терапия и предотвращение прогрессирования ХМСН являются важными и не до конца решенными задачами. Для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения необходима своевременная коррекция известных факторов риска инсультов, таких как ожирение, курение и др., лечение АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), СД. Как было указано выше, профилактика тех или иных факторов риска может быть значимой в снижении прогрессии патологии определенных церебральных структур.

Гипотензивная терапия является важнейшей среди стратегий профилактики ХМСН и, как было обнаружено, может замедлять развитие когнитивного дефицита. Следует избегать чрезмерного снижения АД, особенно пожилым больным с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы.

Выбор нейрометаболической коррекции определяется типом ишемического поражения (острый, хронический или сочетанный); различием в факторах риска сосудистых расстройств или их комбинаторикой; преобладающим клиническим синдромом с поражением когнитивной или двигательной сферы, наличием эмоциональных расстройств. Острое ишемическое поражение мозга нуждается прежде всего в стабилизации энергетического метаболизма и протекции мембранных комплексов от множественного повреждающего действия факторов ишемического каскада. Прогрессирующее течение ХМСН диктует необходимость применения препаратов с нейропротективным действием, коррекцией нейромедиаторных расстройств, ингибированием свободнорадикальных соединений и антиоксидантным потенциалом. Известно, что ишемия вещества головного мозга сопровождается воздействием на клеточные мембраны многими патологическими агентами (продукты апоптоза, активация эндотелинергических систем,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых протеаз, миелиназ). В связи с этим весьма эффективным является применение препарата цитиколин, который используется в клетках головного мозга в процессе синтеза мембранных липидов, где он не только усиливает синтез фосфолипидов, но и ингибирует деградацию фосфолипидов [31]. Было показано, что цитиколин способствует восстановлению активности митохондриальной АТФ-азы и мембранной  $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФ-азы, ингибирует активацию определенных фосфолипаз, а также ускоряет реабсорбцию ряда соединений при отеке мозга. Результаты рандомизированных клинических испытаний применения цитиколина при лечении инсульта продемонстрировали его эффективность [32]. Цитиколин является стабилизатором реакций мембранного цикла Кребса. Препарат сохраняет липидергические компоненты биологических мембран нейрональных, глиальных клеток, эндотелиальных, модифицируя их структуру – каркасную и матричную [33]. Подобные механизмы цитиколина нейрорепаративного действия с потенцированием факторов роста играют существенную роль в процессах восстановления мозга после инсульта, а также в процессах нейропротекции при хроническом сосудистом поражении. Эффективность и безопасность применения цитиколина позволяют рекомендовать его как препарат выбора для нейропротекции у пациентов, перенесших инсульт, пожилых пациентов, больных с хронической прогрессирующей ишемией мозга, в т. ч. в сочетании с АГ, ИБС и СД [34]. Высокий уровень биодоступности цитиколина и проникновения его метаболита холина в мозговую ткань способствуют комплексному решению ряда неврологических проблем: при остром инсульте – уменьшению объема очага поражения, отека мозга и, как следствие, – снижению степени неврологического дефицита [33, 34]; при ХМСН – положительному воздействию на когнитивные функции и моторные показатели [4, 35].

Длительный позитивный опыт применения в России цитиколина в виде препарата Цераксон способствовал внедрению в практику новых воспроизведенных лекарственных форм. Среди них – отечественный препарат Нейпилепт. Проведенное открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Нейпилепта и Цераксона у 152 больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе (10 дней 1000 мг 2 р./сут в/в, затем 10 дней по 1000 мг/сут в/м) продемонстрировало эффективность, безопасность, переносимость препаратов цитиколина. Выявлена терапевтическая эквивалентность изучаемого препарата Нейпилепт и препарата сравнения цераксона, позволяющая рекомендовать Нейпилепт для применения в сходных клинических случаях.

Одним из патогенетически обоснованных средств для лечения острого периода ишемического инсульта являются антиоксиданты, к которым относится соль янтарной кислоты – Нейрокс (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Он представляет собой одно из наиболее безопасных и эффективных энергокорректирующих средств. Было показано, что на фоне лечения отмечается более быстрое восстановление функционального статуса у больных в постинсультном периоде [33, 36]. Широкий терапевтический потенциал Нейрокса основан на мультифакториальности его механизмов: прямого антиоксидантного действия, ингибции свободнорадикальных комплексов, мембранопротекции, что позволяет использовать данный препарат при ХМСН. С учетом необходимости длительной энергокоррекции при ХМСН, особенно сочетанной с сердечно-сосудистыми событиями, предлагаются схемы «пунктирного» (периодического) назначения этилметилгидроксипиридина сукцината в течение 6–12 мес. [33]. Исследование этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с ДЭ 1–2 ст. на фоне метаболического синдрома с нарушением углеводного обмена показало уменьшение или исчезновение симптомов у 89% больных, достоверное снижение содержания липопротеидов низкой плотности, инсулинорезистентности и гиперинсулинизма [37].

Предшественники ацетилхолина, в частности холина альфосцерат (Церетон), представляет собой препарат с

нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим действием. Холин стимулирует синтез ацетилхолина в головном мозге, улучшает передачу нервных импульсов. Известно, что восполнение дефицита данного нейромедиатора играет существенную роль в лечении когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого характера. При этом восстановление холинергической нейротрансмиссии на фоне применения Церетона приводит не только к значимому уменьшению неврологических и когнитивных нарушений, но и к снижению выраженности симптомов тревоги и депрессии, а также повышению качества жизни пациентов [35, 38, 39].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности Церетона при ХМСН, в восстановительном периоде ишемического инсульта, а также при болезни Альцгеймера легкой или умеренной выраженности. Обобщающие результаты нескольких клинических исследований лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией с применением холина альфосцерата показало позитивный эффект [40]. Отмечены достоверное улучшение когнитивных функций, уменьшение степени эмоциональных расстройств, ряда субъективных симптомов, таких как слабость и головокружение. Изучение холина альфосцерата при нейродегенеративных деменциях весьма значимо с учетом понимания эволюционности процесса ХМСН (нарастание нейродегенеративных нарушений на поздних стадиях). Позитивное влияние терапии холином альфосцерата (400 мг 3 р./сут) на когнитивные функции, поведение и общий клинический статус отмечено у пациентов с болезнью Альцгеймера [41]. Установлены хорошая переносимость и безопасность приема холина альфосцерата больными пожилого возраста [40, 41]. Необходимо учитывать, что ХМСН является хронически прогрессирующим заболеванием, особенно в случаях сочетания множественных факторов риска (АГ, дислипидемии, СД). Необходимость сдерживания прогрессии одного из наиболее значимых проявлений ХМСН – сосудистой деменции позволяет рекомендовать повторение инъекционных курсов Церетона 3–4 р./год и постоянный прием капсул в промежутке между курсами инъекций [3].

Вариативность хронического ишемического повреждения мозга с участием различных морфологических структур (микрососудов, белого вещества), а также разнообразие клинических проявлений диктуют частую необходимость комплексного применения нейрометаболических препаратов с различным механизмом действия с целью достижения мультимодальной нейропротекции и предотвращения значительного прогрессирования симптомов ХМСН.

## Литература

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.
2. Okroglic S., Widmann C., Urbach H. Clinical Symptoms and Risk Factors in Cerebral Microangiopathy Patients // Published: February 5, 2013. Doi: 10.1371/journal.
3. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2015. № 2. С. 3–9.
4. Левин О.С. Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии // Фарматека. 2015. № 9. С. 1–6.
5. Mok V., Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Stroke. 2015. Vol. 17 (2). P. 111–122.
6. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition // Curr. Opin. Neurol. 2007. Vol. 20. P. 390–397.
7. Thal D., Ghebremedhin E., Orantes M. et al. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003. Vol. 62. P. 1287–1301.
8. Jackson C., Hutchison A., Dennis M. et al. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? // Stroke. 2010. Vol. 41. P. 624–629.
9. DeBette S., Markus H. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2010. Vol. 341. P. 3666.
10. Wardlaw J., Smith E., Biessels G. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. P. 822–838.
11. Dichgans M., Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment // Stroke. 2012. Vol. 43. P. 3137–3146.
12. Baker J., Williams A., Ionita C. et al. Cerebral Small Vessel Disease: Cognition, Mood, Daily Functioning, and Imaging Findings from a Small Pilot Sample // Geriatr Cogn Dis Extra. 2012. Vol. 2 (1). P. 169–179.
13. Sierra C. Cerebral small vessel disease, cognitive impairment and vascular dementia // Panminerva Med. 2012. Vol. 54 (3). P. 179–188.
14. Longstreth W., Bernick Jr., Manolio T. et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the cardiovascular health study // Arch Neurol. 1998. Vol. 55. P. 1217–1225.

15. Kuo H-K., Lipsitz L. Cerebral white matter changes and geriatric syndromes: is there a link? // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004. Vol. 59. P. 818–826.
16. Sulkava R., Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension // *Acta Neurologica Scandinavica*. 1987. Vol. 76. P. 123–128.
17. De Leeuw F., de Groot J., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study // *J. Neurol. Neurosurg*. 2001. Vol. 70. P. 9–14.
18. Norden A., de Laat K., Gons R. et al. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol// *BMC Neurology*. 2011. Vol. 11. P. 29.
19. Shoamanesh A., Kwok C.S., Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging // *Cerebrovasc. Dis*. 2011. Vol. 32. P. 528–534.
20. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting // *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 1988–2003.
21. Altmann-Schneider I., Trompet S., de Craen A. et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly // *Stroke*. 2011. Vol. 42. P. 638–644.
22. Charidimou A., Werring D. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update // *J Neurol Sci*. 2012. Vol. 15. P. 322 (1-2).
23. Lee S.H., Bae H.J., Kwon S.J. et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 72–76.
24. Inzitari M., Pozzi C., Rinaldi L. et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy // *J Neurol Sci*. 2007. Vol. 257. P. 166–173.
25. Bezerra D., Sharrett A., Matsushita K. et al. Risk factors for lacune subtypes in the atherosclerosis risk in communities (aric) study // *Neurology*. 2012. Vol. 78. P. 102–108.
26. Markus H., Hunt B., Palmer K. et al. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: Longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study // *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1410–1414.
27. Van Dijk E., Prins N., Vrooman H. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 2712–2719.
28. Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: The three-city (3c)-dijon magnetic resonance imaging study // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 266–273.
29. Gouw A., van der Flier W., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability Study. // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1414–1420.
30. Hassan A., Hunt B., O’Sullivan M. et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction // *Brain*. 2004. Vol. 127. P. 212–219.
31. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. № 1. С. 104–112.
32. Zweifler RM. Membrane stabilizer: citicoline // *Curr Med Res Opin*. 2002. Vol. 8 (2). P. 14–17.
33. Румянцева С. А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. М.—СПб.: Медицинская книга, 2013. 361 с.
34. Davalos A, Alvarez-Sab.n J, Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 349–357.
35. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией // *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 17. № 5. С. 384–387.
36. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Силина Е.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга // *Медицинский совет*. 2008. № 9–10. С. 1–5.
37. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне

- метаболического синдрома: новые подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 11. С. 21–26.
38. Пономарева Л.П., Тимошкина Н.Ф., Саранцева Л.Н. и др. Клинический опыт применения Церетона при ишемическом инсульте и дисциркуляторной энцефалопатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 2. С. 62–64.
39. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 7. С. 87–89.
40. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122 (16). P. 2041–2055.
41. Scapicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? // Int. J. Neurosci. 2013. Vol. 123 (7). P. 444–449.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya\\_mozgovaya\\_sosudistaya\\_nedostatochnostykliniko-nevrovizualnyye\\_parametry\\_faktoya\\_riska\\_i\\_neyroprotektivnaya\\_terapiya/?print\\_page=Y#ixzz5FS0tCghn](http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Hronicheskaya_mozgovaya_sosudistaya_nedostatochnostykliniko-nevrovizualnyye_parametry_faktoya_riska_i_neyroprotektivnaya_terapiya/?print_page=Y#ixzz5FS0tCghn)