

Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов

И.В. ДАМУЛИН

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Dementia and small vessel diseases of the brain

I.V. DAMULIN

Seshenov First Moscow State Medical University, Moscow

Приводятся патогенетические и клинические характеристики деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Подчеркивается, что этот вариант сосудистой деменции в практической деятельности встречается наиболее часто. Для диагностики важное значение имеют клинический осмотр, тщательная оценка анамнеза, а также возможности современных методов нейровизуализации. Для лечения широко используются препараты, действующие на факторы риска, включая дезагреганты, а также препараты метаболического действия, одним из которых является ницерголин, отличающийся высокой эффективностью и безопасностью применения.

Ключевые слова: подкорковая сосудистая деменция, диагностика, лечение.

Clinical and pathogenetic characteristics of dementia caused by small vessel lesions are presented. It is emphasized that this variant of vascular dementia is the most frequent in clinical practice. Clinical examination, accurate assessment of the disease history and using of modern neuroimaging techniques are important for the diagnosis. The drugs that impact on risk factors, including disaggregants, and metabolic drugs (nicergoline) are widely used in the treatment of dementia. These drugs are highly effective and safe.

Key words: subcortical vascular dementia, diagnosis, treatment.

Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция являются наиболее частыми причинами слабоумия [1]. Диагностируя эти заболевания, необходимо учитывать преморбидный статус больных [2]. Несмотря на все клинические отличия [3], границы этих состояний довольно условны — например, при умеренных сосудистых расстройствах нередко отмечаются альцгеймеровские изменения, БА нередко сопровождается выраженными сосудистыми изменениями, а смешанная деменция (альцгеймеровская и сосудистая) рассматривается как наиболее частая причина развития слабоумия у пожилых [4–8]. От 60 до 90% случаев БА, включая описание самого А. Альцгеймера, сопровождаются, помимо собственно альцгеймеровских изменений, цереброваскулярной патологией (изменения белого вещества полушарий головного мозга, микроинфаркты, микрогеморрагии и микроваскулярная дегенерация) [1]. Последнее представляется весьма важным, так как ишемическое поражение головного мозга представляет собой гетерогенную группу состояний, различающихся по клиническим особенностям, механизму возникновения и прогнозу.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике и профилактике сосудистых заболеваний, обусловленных поражением крупных сосудов, которые проявляются картиной инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), либо приводят к дисциркулятор-

ной энцефалопатии (ДЭ) и сосудистой деменции. Поражения крупных церебральных артерий обуславливают до $\frac{2}{3}$ случаев всех острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [9]. К сожалению, клиницисты существенно меньше знают об оставшейся $\frac{1}{3}$ ОНМК, которые связаны с поражением мелких артерий и артериол, проходящих через кору головного мозга и достигающих глубинно расположенных отделов белого вещества и базальных ганглиев [9–10]. По данным одного из исследований, поражение мелких сосудов существенно повышает возможность установления индивидуального прогноза развития инсульта, особенно у женщин [11]. Несмотря на то, что инсульты, обусловленные поражением крупных сосудов, имеют сходные с инсультами, связанными с поражением мелких сосудов, факторы риска (в частности, артериальную гипертензию — АГ), у одних больных АГ возникают крупные территориальные инфаркты, у других — мелкие лакунарные очаги. Вероятно, имеются дополнительные факторы риска, связанные с определенным генетическим дефектом, наличие (или отсутствие) которого и определяет характер ОНМК. Среди потенциально модифицируемых факторов риска развития лакунарных инсультов следует упомянуть сахарный диабет и курение. Значение таких факторов риска, как гиперхолестеринемия, сердечные аритмии, злоупотребление алкоголем, высокие показатели гематокрита, употребление оральных

контрацептивов в плане увеличения риска развития лакунарного инсульта неоднозначно и не подтверждается рядом методологически безупречно выполненных исследований.

Поражение мелких артерий включают артериосклероз (истончение и поражение стенки артериол, фиброгиалинолиз или липогиалинолиз) и церебральную амилоидную ангиопатию (поражение сосудистой стенки, обусловленное отложением бета-амилоида) [9]. Именно связанная с поражением мелких сосудов так называемая подкорковая сосудистая деменция встречается наиболее часто у лиц пожилого и старческого возраста [12]. Сами по себе заболевания мелких сосудов могут приводить не только к окклюзии артерий и лакунарным инфарктам, но и к разрыву сосудов с образованием внутримозговых кровоизлияний [9, 13]. Микрокровоизлияния при заболеваниях мелких сосудов отмечаются лишь у пациентов с клиникой ишемического инсульта и крайне редко — у больных с клиникой ТИА [13]. Основными факторами риска развития лакунарных инсультов являются возраст и АГ, причем вне зависимости от возраста этот тип инсульта встречается чаще у мужчин.

Считается, что к возникновению сосудистой деменции приводят множественные очаги размерами более 10 см^3 [14]. В белом веществе полушарий головного мозга содержится от 150 000 до 180 000 км миелинизированных волокон, связывающих между собой различные структуры [15]. В возрасте от 20 до 90 лет происходит потеря примерно 9,5% корковых нейронов, в условиях цереброваскулярной недостаточности этот процесс носит более выраженный характер [15]. Помимо клинически проявляющихся инсультов, заболевания мелких сосудов могут лежать в основе возникновения «немых» инсультов, кумулятивный эффект которых приводит к когнитивным расстройствам у лиц пожилого возраста [9]. Так, наличие «немых» инфарктов в 2 раза увеличивает риск возникновения деменции у пожилых [16], при этом у 44% больных с лакунами указаний ни на инсульт, ни на ТИА нет [17]. «Немые» инфаркты в области таламуса в основном сопровождаются снижением памяти, а внеталамические — преимущественно снижением скорости психомоторных процессов [16]. Даже небольших размеров инфаркт в парамедиальных отделах таламуса может привести к тяжелой деменции. В то же время часто даже обширные нейроанатомические изменения у пациентов с «немым» инсультом не сопровождаются ни сколь-либо значимым неврологическим дефектом, ни существенными изменениями в выполнении нейропсихологических тестов, они не замечаются родственниками и близкими больных [18]. В большинстве случаев клинически «немой» характер носят микрокровоизлияния при заболеваниях мелких сосудов [13].

До $\frac{3}{4}$ всех лакунарных инсультов локализованы в так называемых немых зонах, и лишь накопление подобных изменений приводит к деменции, расстройствам ходьбы, псевдобульбарным нарушениям и недержанию мочи. По данным ряда исследований, даже у лиц среднего возраста «немые» инфаркты сопровождаются снижением когнитивных функций [19]. Вероятно, следует согласиться с высказываемым мнением [18], что термин «недиагностированный инсульт» представляется более точным, чем традиционно используемый «немой» инфаркт. В этой связи представляют интерес данные, полученные с помощью

МРТ высокого разрешения. Так, по данным МРТ с напряженностью магнитного поля 7 Тл изменения в области гиппокампа были выявлены у 97% лиц в возрасте от 43 до 78 лет, не имевших каких-либо признаков неврологических или психических заболеваний [20].

В генезе когнитивных расстройств имеет значение и лейкоареоз, возникновение которого в большинстве случаев также связано с заболеваниями мелких сосудов и АГ [9, 15, 21—24]. Нарастание выраженности лейкоареоза сопровождается более значительной тяжестью когнитивных и двигательных расстройств сосудистого генеза. Кроме того, оно может приводить к клинической реализации до этого бессимптомно существовавшей БА. Те биохимические процессы, которые возникают в веществе головного мозга, отмечаются задолго до развития клинической картины деменции [22].

В норме плотность капилляров в белом веществе полушарий головного мозга существенно ниже, чем в сером веществе. Это объясняет тот факт, что объемный кровоток в белом веществе примерно в 5 раз меньше, чем в сером веществе. Поэтому аксоны нейронов, располагающиеся в белом веществе, более уязвимы к ишемии. Кроме того, необходимо учитывать и отличия в выраженности метаболических процессов, что также отчасти объясняет повышенную чувствительность белого вещества к ишемии. Степень атеросклеротических изменений интракраниальных сосудов, включая пенетрирующие артерии, в значительной степени зависит от того, имеется или нет повышенное системное АД. Так, у лиц с длительной существующей АГ в 2 раза выше риск возникновения выраженных изменений белого вещества по сравнению с пациентами, у которых АГ возникла недавно [23]. Неблагоприятное значение имеют и другие факторы — сердечная недостаточность, метаболические расстройства, дыхательная гипоксия.

Имеются данные о более значимой роли лейкоареоза, сопровождающегося более выраженной физической инвалидизацией и депрессией, у женщин — при меньшей частоте АГ, сахарного диабета и кардиальной патологии по сравнению с мужчинами [25]. Причиной этого могут быть особенности влияния генетических и/или гормональных факторов на сосудистые факторы риска. Следует отметить и другие, гораздо реже встречающиеся причины лейкоареоза — церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией и церебральные васкулиты. Также лейкоареоз может быть связан со старением — этот феномен, по данным КТ, визуализируется примерно у 5% клинически здоровых лиц старше 60 лет, причем с увеличением возраста частота его визуализации увеличивается на 10% каждое десятилетие жизни. По данным МРТ, обладающей существенно большей чувствительностью, чем КТ, лейкоареоз выявляется у 10% здоровых в возрасте 60—69 лет и в 50% случаев у лиц в возрасте 80—89 лет. Даже при отсутствии клинически явной деменции наличие лейкоареоза на КТ сопровождается более низким интеллектуальным уровнем (IQ), появлением начальных признаков нарушений ходьбы и рефлексов орального автоматизма. Однако связь между наличием лейкоареоза по данным МРТ и когнитивными нарушениями представляется не столь однозначной [24]. Одной из причин этого является то, что при КТ визуализируется только лейкоареоз, который на МРТ-изображениях выглядит как весьма выраженный. Легкий

или умеренный лейкоареоз, выявленный при МРТ, при КТ может вообще не визуализироваться.

Определение повышенного систолического давления (САД) имеет более важное значение, чем повышенного диастолического давления (ДАД), вследствие довольно высокой частоты ложноположительных результатов при мониторинге последнего. При этом большая часть церебральных осложнений АГ более тесно коррелирует с повышенным САД, чем ДАД. В частности, повышенное САД само по себе является фактором риска возникновения инсульта и инфаркта — при нормальном уровне ДАД.

Плотность капилляров в среднем на 20% меньше в области лейкоареоза, чем в неизменном белом веществе [26]. Как и при клинически «немых» инфарктах, так и при выраженном лейкоареозе сосудистого генеза, важным патогенетическим механизмом, приводящим к поражению вещества головного мозга, является эндотелиальная дисфункция [27]. Следует заметить, что лейкоареоз нередко рассматривается как вариант «незавершенного» инсульта, обширного по своей распространенности и связанного с АГ [23]. У больных с лейкоареозом в 4 раза чаще имеется указание на перенесенное ОНМК, чем у больных без лейкоареоза.

Проведенные исследования свидетельствуют, что возникновение у лиц пожилого и старческого возраста деменции определяется наличием микроинфарктов в коре головного мозга, а также степенью лейкоареоза, локализованного перивентрикулярно и в глубинных отделах белого вещества больших полушарий головного мозга [28]. Примерно в 20% случаев сосудистой деменции лейкоареоз выявляется при КТ в отсутствие признаков корковых инфарктов. Есть данные о связи перивентрикулярного лейкоареоза лишь с нарушениями (замедлением) ходьбы у пожилых, а с расстройствами памяти — вне зависимости от диффузной церебральной атрофии или атрофии гиппокампа — коррелировал лишь подкорковый лейкоареоз [29]. Наличие выраженного лейкоареоза связано с эмоциональными нарушениями — апатией, депрессией, паранойальными расстройствами и эмоциональной лабильностью, в основе которых лежит лобная дисфункция.

Сосудистые когнитивные расстройства, обусловленные поражением мелких сосудов, в практической деятельности имеют большее значение, чем когнитивные нарушения, связанные с поражением крупных сосудов [21]. Во всяком случае, именно они являются наиболее частой причиной сосудистой деменции. По некоторым данным, эти расстройства обуславливают от 36 до 67% всех случаев сосудистой деменции [30]. Любопытно заметить, что лечение АГ в 15% случаев снижает переход умеренных когнитивных расстройств в БА [1]. Для этого варианта — сосудистой деменции, связанной с поражением мелких сосудов, — характерно наличие выраженного лейкоареоза, сосудистого по своему генезу, и множественных подкорковых субкортикальных лакунарных инфарктов, а в клиническом статусе, помимо нарушений памяти, имеются расстройства лобных исполнительных функций, внимания и зрительно-пространственных функций [23, 31, 32]. Именно исполнительные функции участвуют в регуляции ниже иерархически расположенных когнитивных функций [33]. В литературе подчеркивается значение именно лобного дефекта в когнитивном профиле больных с сосудистой деменцией вследствие поражения мелких сосудов, что связывают с нарушением лобно-подкорковых связей

[34, 35]; это подтверждается методами прижизненной оценки проводящих путей головного мозга [36].

Было показано, что наличие подкорковых инфарктов сопровождается диффузным снижением уровня коркового метаболизма, в особенности в лобных отделах [35, 37]. Предиктором последующего когнитивного снижения является низкий уровень метаболизма в дорсолатеральной префронтальной коре, для височной или теменной коры такой зависимости не отмечено [34]. При этом когнитивные расстройства часто не носят выраженного характера, а в неврологическом статусе отмечаются нарушения ходьбы, «паркинсонизм нижней части тела» и эмоциональные нарушения [21]. Наличие лейкоареоза в большей мере связано с нарушениями исполнительных (лобных) функций, чем с мнестическими расстройствами [3, 38], что особенно заметно при нарастании выраженности диффузных изменений белого вещества [32]. Подобная зависимость характерна и для лакунарных инфарктов, причем более значительное влияние на выраженность когнитивного дефекта оказывает объем лакун, а не их число [12]. Также снижается скорость психических процессов, что связано с нарастанием выраженности перивентрикулярного лейкоареоза [39]. В основе подобных изменений белого вещества полушарий головного мозга лежит снижение реактивности мелких сосудов системы средней мозговой артерии [40]. Нарастание лейкоареоза сопровождается более выраженными когнитивными нарушениями, причем не только при сосудистой деменции, но и при БА [38]. Среди факторов риска возникновения лейкоареоза, помимо возраста, особая роль придается АГ и сахарному диабету [23, 38]. Также имеют значение артериальная гипотензия, в том числе ортостатическая, и лабильность АД. Изменения капилляров при подкорковой субкортикальной сосудистой деменции носят диффузный характер — они отмечаются не только в зонах лейкоареоза, но и в неизменном по данным МРТ белом веществе полушарий головного мозга [26]. Нарушения памяти у этой категории больных в значительной степени связаны с атрофией височных долей [31]. Именно с сосудистой деменцией, обусловленной поражением мелких сосудов, а не с деменцией вследствие патологии крупных сосудов, связывают центральный холинергический дефицит [41].

Особое значение заболевания мелких сосудов имеют в генезе умеренных когнитивных расстройств, что связывают с нарушением связей между различными отделами головного мозга [42–44]. Выявленные у данной категории больных диффузные изменения белого вещества, даже весьма умеренные, могут рассматриваться как неблагоприятный признак, свидетельствующий о возможном прогрессировании когнитивных расстройств, связанных с синдромом разобщения. Следует подчеркнуть, что синдрому разобщения придается в настоящее время все большее значение при целом ряде различных по этиологии заболеваний, что в значительной мере определяется успехами в области нейровизуализации [43]. Помимо нарушения связей (синдром разобщения) [3] в генезе когнитивных расстройств при микроваскулярной патологии головного мозга имеют значение и атрофические изменения [17]. Когнитивные нарушения у пациентов с выраженным лейкоареозом коррелируют со степенью расширения желудочковой системы головного мозга и истончением мозолистого тела. Степень выраженности атрофии гиппокампа и уменьшение числа нейронов в его СА1-отделах

при деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, сопоставима с изменениями при БА [45]. Сами по себе мелкие сосудистые очаги могут и не приводить к клинической картине деменции, однако сосуществующие нейродегенеративные (альцгеймеровские) изменения, нарастающие при наличии сосудистых расстройств и проявляющиеся, в частности, атрофией гиппокампа, могут в этом случае обуславливать грубый когнитивный дефект [17, 46]. Вероятно, определенное значение в этих случаях имеет и активация микроглии [47]. Таким образом, неудивительными выглядят данные, свидетельствующие о том, что подкорковой, связанной с поражением мелких сосудов, деменции предшествуют умеренные когнитивные расстройства, сходные по своим проявлениям с нарушениями, предшествующими БА [30].

В основе сосудистых когнитивных расстройств нередко лежат замедление скорости психических процессов и нарушения исполнительных функций [48], связанные, как показывают проведенные исследования, с истончением лобной коры [49]. К уменьшению объема серого вещества лобных долей головного мозга при поражении мелких сосудов могут приводить либо небольшие по объему корковые инфаркты, либо, что более вероятно, вторичные дегенеративные процессы, связанные с анте- и ретроградной трансинаптической дегенерацией, развивающейся при поражении белого вещества передних отделов головного мозга [49]. В основе корковых нарушений лежит церебральная ишемия, наиболее выраженная при наличии лакунарных инфарктов и лейкоареоза [42]. Именно глобальная церебральная ишемия, приводящая к «нейрональному энергетическому кризису», вне зависимости от других сосудистых факторов является ведущей как в запуске альцгеймеровских изменений, так и в возникновении и прогрессировании сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких сосудов [1]. Сами по себе заболевания мелких сосудов и обусловленные ими диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга являются фактором риска возникновения ОНМК [11, 50]. Повышенный риск развития ОНМК отмечен и у больных с сосудистой деменцией [51]. Любопытно заметить, что в этом же исследовании было показано, что у пациентов с БА, получающих атипичные нейролептики, выше риск возникновения ТИА. Для пациентов с сосудистой деменцией такая зависимость отмечена не была.

С целью профилактики поражения мелких сосудов проводится коррекция сосудистых факторов риска (АГ, сахарный диабет). На фоне антигипертензивной терапии и применения статинов у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается снижение риска возникновения деменции [52]. Потенциальными мишенями такой терапии являются ангиотензин II, оксид азота, свободные радикалы, а также коллаген IV типа, которые играют значительную роль в процессах поражения стенки мелких сосудов [9, 10, 53]. Определенное значение придается коррекции имеющейся при сосудистой деменции связанной с поражением мелких сосудов эндотелиальной дисфункции [27]. Важное значение имеет использование дезагрегантов. Результаты метаанализа, в который были включены 287 исследований (135 000 пациентов), свидетельствуют об эффективности аспирина в дозе 75–150 мг в сутки с целью профилактики инфаркта миокарда, инсульта, периферических артериальных заболеваний [54]. При длительном приеме именно такая доза аспирина оказывается

достаточной, однако в начале терапии она может составить 150 мг в сутки [54]. При этом необходимо учитывать вероятность возникновения аспирином-обусловленных микрокровоизлияний при заболеваниях мелких сосудов, а также возможность геморрагической трансформации ишемического инсульта [13].

Полусинтетическое производное спорыньи ницерголин (сермион, «Pfizer») с успехом используется для лечения деменций различного генеза. Этот препарат был разработан в конце 60-х годов прошлого века, а в клинической практике используется с начала 70-х годов. В настоящее время ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах Европы, Азии, Латинской Америки [55]. Первоначально препарат рассматривался как антагонист α_1 -адренергических рецепторов, а его клиническую эффективность связывали с расширением сосудов, снижением сосудистого сопротивления и увеличением артериального кровотока [55, 56]. На основании этого он использовался в клинической практике в основном для лечения деменции, обусловленной сосудисто-мозговой недостаточностью. Однако дальнейшие исследования показали, что ницерголин обладает гораздо более широким спектром действия — на молекулярном и клеточном уровнях воздействуя на сосуды, тромбоциты и нейроны. В настоящее время он используется при деменциях различного генеза (БА, сосудистая деменция), цереброваскулярных нарушениях (ОНМК, ТИА, постинсультные нарушения, мигрень), периферических сосудистых расстройствах (облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), нарушениях равновесия вестибулярного генеза, глаукоме, болезни Паркинсона, а также при доброкачественной гиперплазии предстательной железы [55].

При пероральном приеме препарат имеет линейную фармакокинетику, которая практически не зависит от возраста; быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи существенного влияния на всасывание ницерголина не оказывает. В отличие от другого производного спорыньи — гидергина, ницерголин в виде метаболитов выделяется с мочой (80%), и лишь около 20% — с калом. Показано, что после приема таблетированного препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3 ч, а период полужизни составляет около 15 ч [55]. Ницерголин обычно назначается по 30 мг дважды в день, продолжительность курса терапии составляет от 2 до 12 мес и более [55, 56].

При приеме ницерголина помимо непосредственного положительного эффекта на когнитивные функции отмечено уменьшение выраженности апатии [57]. Эффективность терапии повышается при увеличении продолжительности курса лечения (от 6 до 12 мес). На фоне терапии ницерголином замедляется прогрессирование когнитивных расстройств [56], а различия между группой больных, получающих ницерголин, и получающих плацебо, прогрессивно нарастает с увеличением длительности исследования [57]. В этой связи весьма показательны результаты оценки эффективности ницерголина при длительной (24 мес) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне АГ, но без деменции — в группе больных, получавших препарат, отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств, а по некоторым нейропсихологическим параметрам (память, внимание) — даже улучшение когнитивных функций [58].

Ницерголин используется в клинической практике почти 40 лет. Накопился значительный опыт применения ницерголина при различных по патогенезу состояниях. Если первоначально ницерголин рассматривался как лекарственное средство, приводящее к улучшению церебрального кровотока вследствие антагонистического влияния на α -адренорецепторы, то в дальнейшем был продемонстрирован существенно более широкий спектр его действия. Ницерголин положительно влияет на холинергическую и катехоламинергическую нейротрансмиттерные системы, ингибирует агрегацию тромбоцитов, улучшает церебральный метаболизм, увеличивая утилизацию кислорода и глюкозы, обладает антиапоптозной, антиок-

сидантной и нейротрофической активностью. Все это позволяет рассматривать ницерголин не только в качестве симптоматического средства, но и как препарат, обладающий нейропротективным действием. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делают ницерголин весьма востребованным, особенно в нейрогериатрической практике.

В настоящее время все большее внимание уделяется одному из вариантов сосудистой деменции — деменции, обусловленной поражением мелких сосудов. Изучение методов ее профилактики и терапии представляет собой важную клиническую и практическую задачу, помочь в решении которой способен ницерголин.

ЛИТЕРАТУРА

- Greener M. Clarifying the link between Alzheimer's and vascular disease. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2013; 3: 27–28.
- Kareken D.A. Judgment pitfalls in estimating premorbid intellectual function. *Arch Clinical Neuropsychology* 1997; 12: 8: 701–709.
- Giovannetti T., Lamar M., Cloud D.S. et al. Different underlying mechanisms for deficits in concept formation in dementia. *Arc Clinic Neuropsychol* 2001; 16: 547–560.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
- Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при первично-дегенеративных и сосудистых поражениях головного мозга. М: Издательство РООИ «Здоровье человека» 2013; 104.
- Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. М: МЕДпресс-информ 2009; 288.
- Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел 2006; 404.
- Bowler J.V., Hachinski V. Current criteria for vascular dementia — a critical appraisal. In: *Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia*. Ed. by J.V. Bowler, V. Hachinski. Oxford: Oxford University Press 2003; 1–11.
- Greenberg S.M. Small vessels, big problems. *New Engl J Med* 2006; 354: 14: 1451–1453.
- Gould D.B., Phalan F.C., van Mil S.E. et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *New Engl J Med* 2006; 354: 14: 1489–1496.
- Poels M.M.F., Steyerberg E.W., Wieberdink R.G. et al. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1174–1179.
- Mungas D. Contributions of Subcortical Lacunar Infarcts to Cognitive Impairment in Older Persons. In: *Vascular Dementia. Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Ed. by R.H. Paul et al. Totova: Humana Press Inc. 2005; 211–222.
- Werring D.J., Coward L.J., Losseff N.A. et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology* 2005; 65: 1914–1918.
- Guermaz A., Miaux Y., Rovira-Canellas A. et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiol* 2007; 49: 1–22.
- Drachman D.A. Do we have brain to spare? *Neurology* 2005; 64: 2004–2005.
- Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New Engl J Med* 2003; 348: 1215–1222.
- Fein G., Di Sclafani V., Tanabe J. et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000; 55: 1626–1635.
- Blass J.P., Ratan R.R. «Silent» strokes and dementia. *New Engl J Med* 2003; 348: 13: 1277–1278.
- Maeshima S., Moriwaki H., Ozaki F. et al. Silent cerebral infarction and cognitive function in middle-aged neurologically healthy subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 179–184.
- van Veluw S.J., Wisse L.E.M., Kuijff H.J. et al. Hippocampal T2 hyperintensities on 7 Tesla MRI. *NeuroImage: Clinical* 2013; 3: 196–201.
- de Leeuw F.E., van Gijn J. Vascular dementia. *Pract Neurol* 2003; 3: 86–91.
- den Heijer T., Sijens P.E., Prins N.D. et al. MR spectroscopy of brain white matter in the prediction of dementia. *Neurology* 2006; 66: 540–544.
- Inzitari M., Pozzi C., Rinaldi L.A. et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 257: 166–173.
- Moser D.J., Kanz J.E., Garrett K.D. White Matter Hyperintensities and Cognition. Ed. by R.H. Paul et al. Totova: Humana Press Inc. 2005; 223–229.
- Sachdev P.S., Wen W., Christensen H., Jorm A.F. White matter hyperintensities are related to physical disability and poor motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 362–367.
- Brown W.R., Moody D.M., Thore C.R. et al. Vascular dementia in leukoariosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007; 257: 62–66.
- Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoariosis. *Brain* 2003; 126: 2: 424–432.
- Kovari E., Gold G., Herrmann F.R. et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. *Stroke* 2004; 35: 410–414.
- Silbert L.C., Nelson C., Howieson D.B. et al. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology* 2008; 71: 108–113.
- Meyer J.S., Xu G., Thornby G. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke* 2002; 33: 1981–1985.
- Jokinen H., Kalska H., Mantyla R. et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 28–33.
- Price C.C., Jefferson A.L., Merino J.G. et al. Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* 2005; 65: 376–382.
- Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006; 16: 1: 17–42.
- Reed B.R., Eberling J.L., Mungas D. et al. Frontal lobe hypometabolism predicts cognitive decline in patients with lacunar infarctions. *Arch Neurol* 2001; 58: 494–497.
- Reed B.R., Eberling J.L., Mungas D. et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol* 2004; 61: 1545–1550.
- Mori S., Oishi K., Faria A.V. White matter atlases based on diffusion tensor imaging. *Current Opinion in Neurology* 2009; 22: 362–369.
- Kwan L.T., Reed B.R., Eberling J. et al. Effects of subcortical cerebral infarction on cortical glucose metabolism and cognitive function. *Arch Neurol* 1999; 56: 809–814.
- Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 390–397.
- van den Heuvel D.M.J., ten Dam V.H., de Craen A.J.M. et al. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 149–153.
- Bonoczk P., Panczel G., Nagy Z. Vasoreactivity in patients with periventricular white matter lucency. *Acta Neurologica Scand* 2004; 110: 4: 254–256.
- Tomimoto H., Ohtani R., Ihara M. Absence of cholinergic deficits in «pure» vascular dementia. *Neurology* 2005; 65: 179.
- Capizzano A.A., Schuff N., Amend D.L. et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and 1H MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 4: 621–630.

43. Kleinschmidt A., Vuilleumier P. Disconnecting cognition. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 4: 333–338
44. Papma J.M., den Heijer T., de Koning I. et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 33–42.
45. Kril J.J., Patel S., Harding A.J., Halliday G.M. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 747–751.
46. Gainotti G., Acciarri A., Bizzarro A. et al. The role of brain infarcts and hippocampal atrophy in subcortical ischaemic vascular dementia. *Neurol Sci* 2004; 25: 192–197.
47. Benarroch E.E. Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology* 2013; 81: 1079–1088.
48. Gunstad J., Brickman A.M., Paul R.H. et al. Progressive morphometric and cognitive changes in vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 229–241.
49. Righart R., Duering M., Gonik M. et al. Impact of regional cortical and subcortical changes on processing speed in cerebral small vessel disease. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 854–861.
50. Elkins J.S., O'Meara E.S., Longstreth W.T. et al. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology* 2004; 63: 793–799.
51. Imfeld P., Bodmer M., Schuerch M. et al. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology* 2013; 81: 910–919.
52. Alagiakrishnan K., McCracken P., Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006; 82: 101–105.
53. Vahedi K., Boukobza M., Massin P. et al. Clinical and brain MRI follow-up study of a family with COL4A1 mutation. *Neurology* 2007; 69: 1564–1568.
54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71–86.
55. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest* 2008; 28: 533–552.
56. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2000; 14: 267–287.
57. Nappi G., Bono G., Merlo G. et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. Results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 308–316.
58. Bes A., Orgogozo J.-M., Poncet M. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol* 1999; 6: 313–322.