

КОМБИНИРОВАННАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье рассмотрены этиологические факторы и патофизиологические механизмы развития и прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Приведены основные направления лечения этих больных, включая комбинированное назначение полимодальных препаратов, имеющих нейропротективное, метаболическое и сосудистое действие.

Ключевые слова: хроническая сосудистая мозговая недостаточность, церебральный кровоток, нейропротективная терапия.

M.Yu. MARTYNOV, MD, Prof., Associate of RAS, A.N. YASAMANOVA, MD, Prof., T.I. KOLESNIKOVA, PhD in medicine, I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.P. GLUKHAREVA, V.I. CHUBYKIN, A.I. KOLTSOV, M.S. FIDLER

Pirogov Russian National Research Medical University N.I. of the Ministry of Health of Russia

MULTIMODAL NEUROPROTECTIVE THERAPY OF COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

The article reviews the etiological factors and pathophysiological mechanisms by which the cerebral vascular insufficiency develops and advances. It presents the main directions in the treatment of such patients including the combined use of poly-modal drugs with neuroprotective, metabolic and vascular effects.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency, cerebral blood flow, neuroprotective therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания головного мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в Российской Федерации. Для обозначения нарастающей недостаточности мозгового кровообращения используются разные термины: хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая энцефалопатия, лакунарное состояние, сосудистая, мультиинфарктная деменция [1]. В большинстве случаев имеется определенная условность в разграничении острых и хронических форм сосудистой мозговой недостаточности, особенно у лиц старшего возраста. Медленное, прогрессирующее течение сосудистой мозговой недостаточности не исключает сопутствующих осложнений в виде преходящих и стойких нарушений мозгового кровообращения, которые приводят к углублению имевшихся ранее и появлению новых симптомов, что позволяет рассматривать острую и хроническую сосудистую недостаточность как звенья одного процесса – ишемической болезни головного мозга [2, 3].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Основными этиологическими факторами хронической сосудистой мозговой недостаточности являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание. С возрастом, особенно у лиц старше 70 лет, увеличивается значение атеросклеротического поражения экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий шеи

и головы, при этом роль играет не только выраженность стеноза, но и распространенность процесса в этом сосуде – тандемные (эшелонированные) стенозы или вовлечение других сосудистых бассейнов. Сосудистое поражение головного мозга часто является отражением системного поражения сосудистого русла. Согласно результатам ангиографических исследований достаточно часто выявляются сочетанные сосудистые изменения, когда в патологический процесс вовлекаются коронарные сосуды, артерии внутренних органов и нижних конечностей. Атеросклеротическое поражение может сочетаться с артериальной гипертензией, что способствует прогрессированию сосудистого поражения. Компенсаторная структурная перестройка церебральных сосудов, происходящая при артериальной гипертензии, предрасполагает к ишемии [4].

Другим важным фактором, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, является ишемическая болезнь сердца и инфаркты миокарда, которые приводят к снижению возможностей по поддержанию адекватной центральной (кардиальной) и церебральной гемодинамики [4]. Значение в развитии хронической сосудистой мозговой недостаточности имеют нарушения ритма сердца. Способствует поражению сосудистого русла сахарный диабет с развитием микро- и макроангиопатии. Он ускоряет атеросклеротический процесс и прогрессирование сосудистой патологии головного мозга. Одним из ключевых звеньев в развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности являются изменения в системе гемостаза. Отмечается активация

плазменного и тромбоцитарного звеньев, в результате чего происходит запуск целого ряда каскадных реакций, приводящих к нарастающей дисфункции эндотелия. Активация тромбоцитарного звена гемостаза, ухудшение деформационных свойств эритроцитов, усиление их агрегации, интенсификация процессов перекисного окисления липидов в форменных элементах крови может отмечаться уже на начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности [4]. Необходимо отметить значение сочетания врожденных особенностей строения сосудистого русла – гипо- или аплазий экстра- и интракраниальных магистральных артерий головы, сосудов виллизиева круга и возрастных изменений в шейном отделе позвоночника.

Основными этиологическими факторами хронической сосудистой мозговой недостаточности являются атеросклероз, гипертоническая болезнь и их сочетание

Определенное значение играет роль наследственной предрасположенности, злоупотреблений алкоголем, табакокурения, избыточной массы тела, недостаточной физической активности в формировании хронической сосудистой мозговой недостаточности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

В большинстве случаев хроническая ишемия головного мозга сопровождается сложными и длительными изменениями кровоснабжения и метаболизма головного мозга, развивающимися вследствие воздействия внешних и наследственных факторов риска. Гемодинамические и метаболические нарушения при ишемической болезни головного мозга характеризуются снижением регионального мозгового кровотока и повышением коэффициента экстракции кислорода из крови. В случаях уменьшения гемодинамических и метаболических резервов вещества головного мозга избыточная нагрузка и стресс приводят к временному несоответствию церебрального кровотока и потребности мозга в кислороде [5, 14]. В результате снижения поступления в мозг кислорода и глюкозы может развиваться поражение нейронов, в т. ч. и бессимптомное.

Большое влияние на течение хронической ишемии головного мозга оказывают возрастные изменения в веществе головного мозга [11, 13]. Эти изменения выявляются уже после 40–45 лет. Так, изучение экспрессии генов в головном мозге в возрасте от 30 до 106 лет показывает, что наиболее значительные изменения наблюдаются в экспрессии генов, регулирующих пластичность синапсов, везикулярный транспорт и функцию митохондрий. В значительной степени также меняется экспрессия генов, регулирующих ответ на стресс, а также генов, регулирующих восстановление ДНК и антиокислительную функцию [17].

Функционирование головного мозга сопряжено с большими энергозатратами. Вместе с тем нервная ткань имеет ограниченные энергетические ресурсы, поэтому непрерывным условием поддержания его функциональной активности является стабильно высокая перфузия. Для удовлетворения постоянной потребности вещества головного мозга в энергетических субстратах и кислороде головной мозг утилизирует около 20% от всего потребляемого организмом кислорода. В среднем мозговой кровотока у лиц 20–35 лет составляет 65–75 мл на 100 г вещества головного мозга в минуту, варьируя в зависимости от активности той или иной области головного мозга, и уменьшается на 1,5–2,0 мл в каждом последующем десятилетии жизни, достигая 55–60 мл в возрасте 65–70 лет и старше. Изучение мозгового кровотока и метаболизма методами однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронной эмиссионной томографии показывает, что наиболее значительное его снижение наблюдается в лобных, височных и теменных областях. Присоединение сосудистых заболеваний и факторов риска ускоряет и усиливает инволюционно обусловленное снижение мозгового кровотока, что способствует более значительному уменьшению выработки нейромедиаторов, нарушению процессов экспрессии генов и синтеза белковых и других соединений и ограничению функциональных возможностей.

Кровоснабжение головного мозга характеризуется наличием механизма ауторегуляции мозгового кровотока. В норме при колебаниях систолического артериального давления (АД) в пределах 80–180 мм рт. ст. мозговой кровотока остается относительно стабильным, однако при выходе за эти значения мозговой кровотока уменьшается или увеличивается в соответствии с изменениями системного АД. У лиц пожилого и старческого возраста, особенно страдающих стойким повышением АД, механизмы ауторегуляции становятся менее эффективными, и происходит сужение диапазона, в пределах которого сохраняется поддержание стабильного мозгового кровотока, а также его сдвиг в сторону более высоких значений.

Одним из ключевых звеньев в развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности являются изменения в системе гемостаза. В результате активации плазменного и тромбоцитарного звеньев происходит запуск целого ряда каскадных реакций, приводящих к нарастающей дисфункции эндотелия

Ишемические изменения в головном мозге сопровождаются сложной гаммой изменений межнейронных связей, взаимоотношений между нейронами и глиальными клетками. Динамика их нарастания колеблется от нескольких минут до месяцев, причем в большинстве случаев имеется определенная стадийность развертывания сценария повреждающих и восстановительных про-

цессов [16]. Установлена возможность реорганизации корковых структур, обеспечивающая компенсацию функций пораженной зоны за счет рядом расположенных сохранных областей. Экспериментальные исследования показывают, что при острой и хронической ишемии головного мозга наблюдается увеличение содержания нейронспецифических белков не только в зонах острого повреждения, но и в смежных областях соответствующего полушария, активизируется ветвление дендритов в одноименном и противоположном полушарии [17]. В то же время необходимо отметить, что возможность компенсации в значительной степени зависит от локализации, объема и распространенности поражения, возраста, сопутствующих факторов риска и заболеваний у пациента [18]. Еще одним, чрезвычайно важным фактором, влияющим на пластичность, является возраст. В пожилом и старческом возрасте происходят биологически обусловленные инволюционные изменения нейронов, глиальных клеток, микроциркуляторного русла, изменяются возможности образования новых синаптических контактов, усиливаются явления апоптоза [13, 19].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Лечебные мероприятия при развитии и прогрессировании хронической сосудистой мозговой недостаточности должны быть, прежде всего, направлены на предупреждение инсульта.

Консервативное лечение включает немедикаментозные и медикаментозные воздействия. К немедикаментозным воздействиям в первую очередь относят организацию режима труда и отдыха, выполнение регулярных, но индивидуально подобранных физических нагрузок, ограничение по возможности эмоциональных перегрузок. Это особенно важно у лиц старших возрастных групп. По показаниям применяют физиотерапевтические процедуры. Назначается диета с ограничением животных жиров, углеводов, обогащенная растительными жирами, клетчаткой, овощными и кисломолочными продуктами, важен отказ от курения и ограничение приема спиртных напитков.

Присоединение сосудистых заболеваний и факторов риска ускоряет и усиливает инволюционно обусловленное снижение мозгового кровотока, что способствует более значительному уменьшению выработки нейромедиаторов, нарушению процессов экспрессии генов и синтеза белковых и других соединений и ограничению функциональных возможностей

Медикаментозные воздействия включают в первую очередь коррекцию АД и сердечной деятельности. У лиц старшего возраста с длительно протекающей артериальной гипертензией могут отмечаться изменения суточного

ритма АД с избыточным или, напротив, недостаточным снижением или повышением в ночные часы. Необходимо также отметить, что умеренное стойкое повышение АД у лиц с диффузным или эшелонированным стенозом магистральных артерий головы может быть компенсаторным, направленным на поддержание адекватного мозгового кровотока, и в этих случаях коррекция АД должна быть особенно осторожной и следует избегать чрезмерного снижения АД. Подбор антигипертензивных и кардиальных препаратов должен проводиться индивидуально, желательно после получения результатов суточного мониторирования АД и холтеровского мониторирования. У больных с мерцательной аритмией необходимо рассматривать вопрос о назначении антикоагулянтов последнего поколения. Применение антиагрегантных препаратов обосновано при повышенной активности системы гемостаза, особенно ее тромбоцитарного звена. Наиболее часто назначаются препараты ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол и иные препараты в индивидуально подобранных дозах. При приеме этих препаратов, а также при изменении дозировки или при переходе на прием другого препарата необходимо повторно контролировать показатели агрегационной активности тромбоцитов.

Сложность и многоплановость повреждения вещества головного мозга при церебральном инсульте, большое число экзо- и эндогенных факторов, влияющих на течение патологического процесса, обуславливают возрастающее внимание к препаратам полимодального действия, которые обладают свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, восполняют дефицит нейротрансмиттеров и определенных элементов клеточных мембран [36, 37], а также к сочетанному назначению препаратов цитопротективного и нейротрофического направлений.

Одной из облигатно повреждаемых структур при острой и хронической ишемии головного мозга являются мембраны нейронов и глиальных клеток, в структуру которых входят фосфолипиды. При ишемическом инсульте в перифокальной области под действием фосфолипаз структурные компоненты мембран, и в частности фосфатидилхолин, распадаются с образованием свободных жирных кислот и свободных радикалов, что активирует перекисное окисление липидов, окислительный стресс и способствует разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Синтез и восстановление фосфолипидов клеточных мембран нейронов и глиальных клеток происходят за счет экзогенных предшественников холина. Одним из таких предшественников является цитиколин (нуклеотид-цитидин-5-дифосфохолин), который в естественных условиях содержится во всех клетках организма. Экспериментальные данные свидетельствуют, что цитиколин усиливает синтез фосфатидилхолина клеточных мембран, способствует восстановлению уровня других фосфолипидов, а также активности глутатиона и глутатионредуктазы. В экспериментальных исследованиях показано, что препарат может снижать выброс глутамата на начальных этапах ишемического каскада и модулировать синтез

ацетилхолина, допамина и норадреналина в головном мозге. В восстановительном периоде после инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в т. ч. в нейронах V слоя коры двигательных областей головного мозга. У животных, которым цитиколин вводили в подостром и отдаленном периоде после инсульта, в большей степени было выражено восстановление структуры двигательных нейронов и двигательных функций. Цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани, что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению.

Для улучшения мозгового метаболизма и микроциркуляции в последние годы возрастающее внимание уделяется применению препаратов полимодального действия, сочетающих антиоксидантные, антигипоксические, нейротрофические и иные, влияющие на мозговой метаболизм и пластичность мозговой ткани свойства

В клинических условиях у лиц с начальными стадиями хронической сосудистой мозговой недостаточности показано, что длительный прием препарата позволяет стабилизировать и в ряде случаев несколько улучшить когнитивные функции. У больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения применение цитиколина начиная с первых часов заболевания способствует более быстрому уменьшению неврологической симптоматики и более полному функциональному восстановлению. Сравнительный многоцентровой и рандомизированный анализ назначения Нейпилепта и Цераксона (МНН для обоих препаратов – цитиколин) у 152 больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе продемонстрировал их сопоставимую безопасность, переносимость и эффективность.

Для улучшения мозгового метаболизма и микроциркуляции в последние годы возрастающее внимание уделяется применению препаратов полимодального действия, сочетающих антиоксидантные, антигипоксические, нейротрофические и иные, влияющие на мозговой метаболизм и пластичность мозговой ткани свойства. Одним из эффективных препаратов, имеющих полимодальное действие, является Нейрокс – этилметилгидроксипиридина сукцинат – комбинация соли эмоксипина и янтарной кислоты. Нейрокс влияет на активность перекисного окисления липидов, улучшает состояние мембранных структур клеток, увеличивает текучесть липидного бислоя, модулирует активность ряда ферментов и ионных каналов. Кроме этого, Нейрокс стимулирует митохондрии и улучшает энергетический обмен в клетке. Препарат обладает гиполипидемической активностью, снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов, тем самым нормализуя реологические свойства крови, и улучшает микроциркуляцию, в т. ч. в головном мозге. Исследования, выполненные у лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью,

показывают, что после повторных курсов препарата улучшаются интеллектуально-мнестические функции, уменьшается тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность.

В качестве средства, стимулирующего холинергические структуры головного мозга, может быть показан Церетон (холина альфосцерат). Препарат относится к группе холинстимуляторов центрального действия и содержит метаболически защищенный холин. Церетон улучшает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина в мембранах нейронов и глии, улучшает кровоток и активирует ретикулярную формацию. Препарат изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов; участвует в синтезе фосфотидилхолина; улучшает пластичность нейрональных мембран, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях, улучшает синаптическую передачу, функцию рецепторов. Назначение препарата способствует улучшению познавательных и поведенческих реакций.

Другим направлением, тесно связанным с нейротрофической терапией, является изучение возможностей клеточной терапии при инсульте. Экспериментальные исследования показывают возможные пути для использования эмбриональных и стволовых клеток и клеток нейронального происхождения в лечении заболеваний нервной системы в целом и цереброваскулярной патологии в частности. В то же время предполагается, что наблюдаемый в ряде случаев эффект после применения клеточных культур в основном обусловлен их стимулирующим влиянием на организм, а также модуляцией процессов пластичности и стимуляцией нейрогенеза. Одновременно необходимо отметить, что к настоящему времени лишь незначительное число описанных экспериментальных феноменов, касающихся биологии стволовых клеток, нашли применение в клинической медицине, и между важнейшими открытиями в области молекулярной биологии, биологии стволовых клеток и их внедрением в клиническую практику, в частности в лечение церебральных инсультов, пока сохраняется значительная дистанция.

В восстановительном периоде после инсульта цитиколин стимулирует образование новых связей между нейронами, в т. ч. в нейронах V слоя коры двигательных областей головного мозга. Цитиколин также стимулирует дифференцирование и рост глиальной ткани, что может оказывать дополнительное трофическое воздействие на нейроны и способствовать более полному восстановлению

У лиц с хронической сосудистой мозговой недостаточностью и множественным атеросклеротическим поражением магистральных артерий головы может обсуждаться вопрос о хирургическом лечении, целью которого является снижение риска развития ишемического инсульта. Наиболее распространенными операциями в настоящее время являются эндартерэктомия или стентирование.

Оперативное вмешательство наиболее часто выполняется на внутренней сонной артерии, а также может проводиться на подключичной, безымянной и позвоночной артериях. К настоящему времени закончено несколько многоцентровых исследований, по итогам которых было показано, что превентивные операции могут быть рекомендованы лицам с клинически асимптомными стенозами внутренних сонных артерий, превышающими 60–65%, а также больным, перенесшим ТИА на стороне пораженного сосуда, при стенозе 70% и больше. Этими же исследованиями показано, что окклюзия ВСА при адекватном коллатеральном кровотоке не является показанием к хирургическому лечению, т. к. риск пери- и послеоперационных осложнений, включая развитие инсульта в эти

периоды выше, чем вероятность возникновения инсульта при естественном течении сосудистого процесса. Решение об оперативном вмешательстве принимается после изучения локализации и протяженности стенозирующего процесса, возможностей коллатерального кровотока и состояния вазомоторных резервов, выявления дополнительных стенозов в этом и/или других сосудистых бассейнах. Внимание при оценке риска развития ишемического инсульта должны привлекать не только особенности строения атеросклеротической бляшки, но и состояние реактивности мозговых артерий в бассейне пораженного сосуда, а также наличие других сопутствующих заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.



ЛИТЕРАТУРА

- Бурцев Е.М. Вопросы классификации, клинического течения и патогенетического лечения дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1991, 91: 19-22.
- Боголепов Н.К. Патология мозгового кровообращения. Актовая речь. М., 1965, 25 с.
- Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь. М., 1992, 36 с.
- Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Кабанов А.А., Петухов Е.Б., Березов В.П. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2001, 1: 41-46.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001, 326 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1985, 85: 1281-1291.
- Ясаманова А.Н. Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга. Дисс. докт. мед. наук. М., 2005, 283 с.
- Яхно Н.Н., Лаврентьева М.А. Клинико-гемодинамические особенности атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1994, 94: 3-5
- Awad I, Spetzler R, Hodak J, Awad C, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly, I: correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, 1986, 17: 1084-1089.
- Bonithon-Kopp C, Levenson J, Scarabin P, et al. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atherosclerosis*, 1993, 104: 173-182.
- Brown G, Garcia J, Gdowski J, Levine S, Helpert J. Altered brain energy metabolism in demented patients with multiple subcortical ischemic lesions. Working hypothesis. *Arch Neurol*, 1993, 50: 384-388.
- Cocca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathological factors. *Hypertens*, 1994, 12(suppl 5): 13-21.
- Coffey C, Wilkinson W, Parashos I, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 1992, 42: 527-536.
- Coull B, Beamer N, de Garmo P, et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke*, 1991, 22: 162-168.
- Drayer B. Imaging of the aging brain: 1. Normal findings. *Radiology*. 1988, 166: 785-796.
- Ernst E, Mtraai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis*, 1987, 64: 75-77.
- Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E. The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. *J Neural Trans*, 1998, 53(suppl): 31-39.
- Folsom A, Wu K, Shahar E, Davis C. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb*, 1993, 12: 1829-1836.
- Frishman W, Ooi W, Derman M, et al. Serum lipids and lipoproteins in advanced age. Intraindividual changes. *Ann Epidemiol*, 1992, 2: 43-50.
- Goldstein L, Bartrokis G, Hance D, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in the healthy elderly people. *Stroke*, 1998, 29: 765-772.
- Grotta J, Ackerman R, Correlia J, et al. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*, 1982, 13: 296-302.
- Hachinski V, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch. Neurol*, 1987, 44: 21-23.
- Heistad DD. Endothelial function in the time of the giants: Paul M. Vanhoutte lecture. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(5): 383-92.
- Howard G, O'Leary D, Zaccaro D, et al. Insulin resistance and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation*, 1996, 27: 37-43.
- Jernigan T, Press G, Hesselink J. Methods for measuring brain morphologic features on MRI (validation and normal aging). *Arch Neurol*, 1990, 47: 27-34.
- Kannel W, Wolf P, D'Agostino R. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 1987, 258: 1183-1186.
- Kawamura J, Meyer J, Terayama Y, Weathers S. Cerebral hypoperfusion correlates with mild and parenchymal loss with severe multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*, 1991, 102: 32-39.
- Kobari M, Meyer J, Ichijo M. Leukoaraiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. *Arch Neurol*, 1990, 47: 161-165.
- Manolio T, Kronmal R, Burke G, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardio-vascular disease in older adults. The cardiovascular health study. *Stroke*, 1994, 25: 318-327.
- Manolio T, Kronmal R, Burke G, O'Leary D, Price T. Short-term predictors of incident stroke in older adults. *Stroke*, 1996, 27: 1479-1486.
- Marchal G, Rioux P, Petit-Taboue M, et al. Cerebral oxygen consumption, blood flow and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol*, 1992, 49: 1013-1020.
- Potvin A, Syndulko K, Tourtellotte W, Lemmon J, Potvin J. Human neurologic function and the aging process. *J Am Geriatr Soc*, 1980, 28: 1-9.
- Powers W. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*, 1991, 29: 231-241.
- Schmid-Schonbein H. Macro rheology and micro rheology of blood in cerebrovascular insufficiency. *Eur Neurol*, 1983, 22(suppl 1): 2-22.
- Streifler J, Fox A, Wong C, Hachinski V, Barnett H. Importance of «silent» brain infarctions in TIA patients with high-grade carotid stenosis: results from NASCET. *Neurology*, 1992, 42(suppl 3): 204.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 2006, 113: 2335-62.
- Watanabe N, Imai Y, Nagai K, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*, 1996, 27: 1319-1327.
- Whisnant J. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis lecture. *Stroke*, 1997, 28: 1839-1843.
- White R, Markus H. Impaired dynamic cerebral autoregulation in carotid artery stenosis. *Stroke*, 1997, 28: 1340-1344.
- Yonas H, Smith H, Durham S. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg*, 1993, 79: 483-489.