

ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ДИАМАНТ»

Диагноз хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) основывается на наличии сосудистых когнитивных расстройств (КР). Многие пациенты с диагнозом ХИГМ имеют другие неврологические или психические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, тревожные и депрессивные расстройства), которые, к сожалению, не диагностируются. При ведении пациентов с ХИГМ ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний. При выраженных сосудистых КР отмечена эффективность ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина. Обсуждаются вопросы применения Дивазы при ХИГМ, приводятся результаты наблюдательного многоцентрового исследования «ДИАМАНТ».

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные расстройства, профилактика инсульта, Диваза, исследование «ДИАМАНТ».

V.A. PARFENOV, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA. DIAMANT STUDY RESULTS

The diagnosis of chronic cerebral ischemia (CHI) is based on the presence of vascular cognitive disorders (CD). Many patients diagnosed with CHI have other neurological or mental illnesses (primary headaches, vestibulopathies, anxiety and depressive disorders), which, unfortunately, are not diagnosed. Prevention of stroke, which is based on the correction of risk factors (smoking, alcohol abuse, low physical activity, and obesity), the treatment of hypertension, diabetes and other diseases is of major importance in the management of patients with CHI. Inhibitors of central acetyl cholinesterase and akatinol memantine showed efficacy in the management of significant vascular CD. The article discusses the issues of use of Divaza for the management of CHI, provides the results of DIAMANT multicentre observational study.

Keywords: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, vascular cognitive disorders, stroke prevention, Divaza, DIAMANT study.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – один из наиболее распространенных неврологических диагнозов в нашей стране [1–3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ДЭП не выделяется, ХИГМ представлена в рубрике «Другие цереброваскулярные заболевания». В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используются термины ХИГМ и ДЭП, но выделяются сосудистые когнитивные расстройства (КР), которые расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) [4–6].

По данным аутопсии, диагноз «другие ЦВЗ» часто устанавливается как причина смерти в нашей стране. В других же странах, например в США, формулировка «другие ЦВЗ» редко используется в качестве причины смерти [7].

ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ХИГМ

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования КР, среди которых ведущую роль играет увеличение возраста и наследственная предрасположенность. Для профилактики КР важно, что 10 факторов

носят обратимый характер (табл.) [8]. Большинство модифицируемых факторов вызывают в большей степени сосудистые КР, чем болезнь Альцгеймера (БА) и другие нейродегенеративные заболевания, поэтому предупреждение сосудистых КР теоретически более реально, чем БА.

Между многими факторами риска существует взаимное влияние, приводящее к более значительному увеличению вероятности развития сосудистых КР; воздействие на факторы риска различными способами (рекомендации, обучение, увеличение физической и умственной активности, изменение в питании, лекарственные средства) позволяет снизить развитие и прогрессирование КР [9].

ДИАГНОЗ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ХИГМ

Сосудистые КР по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП/ХИГМ; по выраженности КР ДЭП/ХИГМ I стадии соответствуют легким сосудистым КР, ДЭП II стадии – умеренным сосудистым КР, ДЭП III стадии – выраженным сосудистым КР, или сосудистой деменции [2, 3].

Для сосудистых КР характерен «неамнестический» тип, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине

Таблица. Основные изменяемые факторы риска когнитивных нарушений (по Mische J.-P., 2016 [8] с изменениями)

Старые факторы риска	Новые факторы риска
Артериальная гипертензия в среднем возрасте (35–64 года)	Фибрилляция предсердий
Сахарный диабет	Повышение содержания холестерина в крови (>6,5 ммоль/л)
Курение	Хроническая почечная недостаточность
Низкий уровень образования	
Низкая физическая активность (<30 мин ежедневно в течение 5 дней)	
Ожирение в среднем возрасте (индекс массы тела >30 кг/м ²)	
Депрессия в среднем возрасте	

нарушений функций программирования и контроля или исполнительных функций (*англ.* executive functions) [10–12]. Характерны: 1) брадифрения (замедленность темпа когнитивных процессов), трудности концентрации внимания, отвлекаемость, повышенная утомляемость при умственной работе; 2) трудности переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертность, персеверации; 3) недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения, снижение критики, бестактность, асоциальное поведение; 4) нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, при этом пациент испытывает затруднения, когда нужно извлечь из памяти необходимую информацию, несмотря на ее сохранность; 5) зрительно-пространственные расстройства (обычно при значительной выраженности КР).

В настоящее время многие отечественные неврологи в качестве проявлений ДЭП/ХИГМ ведущее значение отводят КР [2, 3, 11, 12]. При таком подходе различия между сосудистыми КР и ДЭП/ХИГМ носят чисто формальный характер (разные названия проявлений хронического ЦВЗ). Псевдобульбарный синдром, амиостатический синдром, апраксия ходьбы, нарушения функции тазовых органов расцениваются как возможные проявления ДЭП II–III стадии и сосудистой деменции. Депрессивные и эмоциональные расстройства возможны на разных стадиях ДЭП и сосудистых КР.

Критерии диагноза ДЭП/ХИГМ предложены относительно давно, однако в последние годы не проведена их модернизация. Диагностические критерии сосудистых КР постоянно совершенствуются, последние критерии предложены в 2014 г. [6]. В качестве этиологии сосудистых КР выделяются: атеросклероз; сердечные, атеросклеротические и системные эмболии; артериолосклероз; липогиалиноз; амилоидная ангиопатия; инфекционные и неинфекционные васкулиты; венозные коллагенозы; дуральная или паренхиматозная артериовенозная фистула; наследственные ангиопатии (CADASIL, CARASIL); гигантоклеточный артериит; мешотчатые аневризмы; фибромаскулярная дисплазия, болезнь мойя-мойя; системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации; церебральный венозный тромбоз. В качестве патогенеза сосудистых КР выделяются: поражение крупных сосудов или атеро-

тромботическое заболевание (множественные инфаркты, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга); поражение мелких сосудов (множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах, ишемические изменения белого вещества головного мозга; расширение периваскулярных пространств, корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния); кровоизлияние (внутримозговое кровоизлияние, корковые и подкорковые микрокровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние); гипоперфузия (гиппокампальный склероз, ламинарный корковый склероз).

В наиболее простом варианте диагноз сосудистых КР основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КР по данным нейропсихологического тестирования и/или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ; 5) отсутствии данных, свидетельствующих о других заболеваниях, включая БА [5, 6].

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ

В нашей стране, с одной стороны, многие пациенты с диагнозом ДЭП/ХИГМ имеют другие неврологические или психические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, тревожные и депрессивные расстройства), которые не диагностируются. С другой стороны, часто не выявляются не только начальные, но и выраженные проявления ДЭП/ХИГМ, например, многие пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией (АГ), не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти и других когнитивных функций, считая их «нормальными возрастными изменениями», при этом нейропсихологическое исследование и данные МРТ головного мозга выявляют у этих пациентов типичные проявления сосудистых КР [2, 3].

По нашим данным, ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП/ХИГМ; наиболее частой ошибкой служит трактовка головных болей (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) и эмоциональных расстройств как проявлений ДЭП/ХИГМ [2, 3, 13]. В настоящее время нет никаких оснований расценивать головную боль, вестибулярное головокружение как проявление хронического ЦВЗ. Чаще всего головная боль вызвана первичными головными болями (хроническая ежедневная головная боль, мигрень, головная боль напряжения, лекарственно-индуцированные головные боли); вестибулярное головокружение – доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера или вестибулярной мигренью. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих первичной головной болью и вестибулярным головокружением, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Выявление первичной головной боли – истинной причины вестибулярного головокружения – и адекватное ее

лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ [3].

Чрезмерная диагностика ДЭП/ХИГМ во многом связана с тем, что не проводится как нейропсихологическое исследование, позволяющее диагностировать КР, так и отоневрологическое обследование (диагностика вестибулярных расстройств), специальный опрос на предмет выявления первичных головных болей, диагностика тревожных и/или депрессивных нарушений. КР в большинстве случаев вызваны БА или ее сочетанием с ЦВЗ и значительно реже имеют «чистый» сосудистый генез. В нашей стране редко диагностируется БА, большинство пациентов с БА наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ [2, 3, 13].

В части случаев у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) имеются сочетанные первичные головные боли, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и другие неврологические заболевания, и поводом обращения к неврологу служат эти расстройства, а не симптомы хронического ЦВЗ. В таких случаях необходимо лечение как хронического ЦВЗ, которое часто не беспокоит пациента, так и сочетанных заболеваний, обычно вызывающих обращение за консультацией. Улучшение состояния пациентов при адекватном лечении первичных головных болей, головокружения и/или первичных эмоциональных расстройств способно повысить приверженность пациента длительному (обычно постоянному) лечению хронического ЦВЗ, что позволяет предупредить развитие инсульта и прогрессирования КР.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, ХИГМ

При ведении пациентов с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, сахарного диабета и других заболеваний [2–6].

Массовая стратегия профилактики ЦВЗ заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством изменения образа жизни, отказа от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), рационального питания, повышения физической активности, нормализации массы тела и артериального давления (АД). Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление людей, имеющих высокий риск развития инсульта и КР (АГ, фибрилляция предсердий и др.), с последующим проведением у них профилактических мероприятий.

Нормализация повышенного АД представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и сосудистых КР. В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств. Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, особенно у пациентов пожилого

возраста [14]. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР наиболее выражена у пациентов среднего возраста; положительный эффект у пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные средства, более значителен в случаях нормализации АД, которая отмечается только у части пациентов с АГ [15]. Нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии рассценивается как наиболее обоснованная лекарственная стратегия для профилактики всех типов деменции, включая БА [16].

В качестве антитромботической терапии пациенту с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией [2, 5, 17]. В тех случаях, когда в патогенезе сосудистых ишемических расстройств установлена кардиальная эмболия церебральных артерий, показаны антикоагулянты – варфарин, а при неклапанной фибрилляции предсердий – и новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Использование новых пероральных антикоагулянтов ассоциируется с более низкой вероятностью развития деменции, чем лечение варфарином [18].

Пациентам с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуется прием статинов с целью снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 1,8–2,5 ммоль/л, если они перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют существенный атеросклеротический стеноз внечерепных и внутричерепных артерий, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови или другие показания к назначению статинов [3, 5]. Систематический обзор исследований, посвященных влиянию статинов на развитие деменции, позволяет предположить, что применение статинов в среднем возрасте снижает риск развития деменции в пожилом возрасте [19].

В тех случаях, когда у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии или других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение – применение антитромбоцитарных средств, статинов и антигипертензивных средств, если необходимо снижение повышенного АД. Небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (инфаркта миокарда и др.), рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование при низкой частоте (<3%) осложнений (инсульт, смерть) у хирурга [20]. В тех случаях, когда пациент с сосудистыми КР переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (сужение 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне вовлеченного в патологический процесс полушария, рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 2 недели) [7].

В тех случаях, когда у пациентов с сосудистыми КР выявляется депрессия, показана образовательная программа, во многих случаях рекомендуется фармакотерапия (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и психотерапия; лечение депрессии может быть эффективно в отношении улучшения когнитивных функций [1]. При выраженной депрессии необходима консультация психиатра. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут как уменьшить проявления депрессии, так и улучшить когнитивные функции у пациентов с сосудистой депрессией, однако их применение связано с риском побочных эффектов в виде желудочно-кишечных кровотечений, сердечных аритмий [21]. При сосудистой депрессии можно использовать когнитивно-поведенческую и другие виды психотерапии, однако их эффективность недостаточно изучена [22].

При выраженных сосудистых КР (сосудистой деменции) используются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов акатинола мемантин [23]. На стадии умеренной или выраженной деменции возможна комбинация ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина. На фоне терапии часто отмечается улучшение памяти, внимания, интеллектуальных операций и поведения, в части случаев – улучшение показателей ежедневной активности пациентов. Наилучший эффект эти лекарственные средства оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция) [23].

Для улучшения когнитивных функций у пациентов с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) отмечена эффективность еще некоторых лекарственных средств: стандартизованного экстракта гинкго билоба, цитиколина, церебролизина, винпоцетина, актовегина, нафтидрофурила, холина альфосцерата, нимодипина, ницерголина, пентоксифиллина. Однако эти средства не рекомендуются в современных зарубежных руководствах по ведению пациентов с сосудистыми КР вследствие отсутствия существенного влияния на течение и прогноз ЦВЗ [4–6].

ПРОГРАММА «ДИАМАНТ»

В настоящее время в нашей стране у пациентов с диагнозом ХИГМ широко используется препарат Диваза, компоненты которого – антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе и к мозгоспецифическому белку S100. Нейропротекторная и нейротрофическая активность Дивазы, проявляющаяся в виде восстановления морфологических свойств нейронов, роста длины аксонов и уменьшения очага в зоне некроза, уменьшения процессов перекисного окисления липидов, улучшения церебрального кровотока и микроциркуляции, отмечена в экспериментальных исследованиях [24, 25]. У пациентов с диагнозом ХИГМ пожилого и старческого возраста терапия Дивазой сопровождалась улучшением когнитивных функций и самочувствия, повышением показателя качества жизни [26].

В наблюдательной программе «ДИАМАНТ» эффективность препарата Диваза оценивалась у 2583 пациентов из

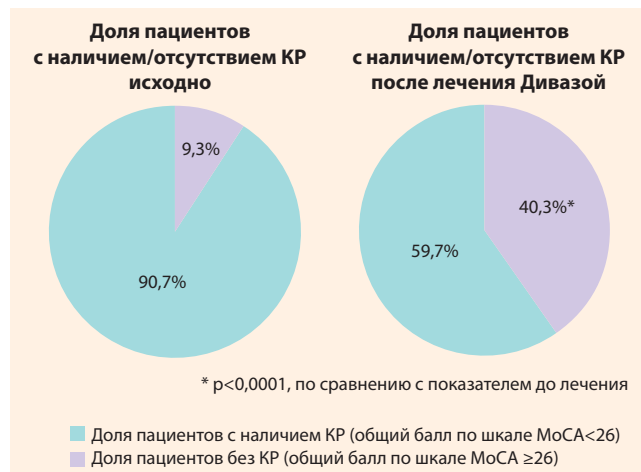
30 городов РФ с диагнозом ХИГМ. Когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале (MoCA) до начала терапии Дивазой и через 3 месяца после начала лечения. У 428 пациентов в возрасте от 42 до 90 лет (средний возраст $65,3 \pm 8,89$ лет, 63,3% женщины) результаты наблюдения были проанализированы в отношении эффективности и безопасности (у остальных пациентов только в отношении безопасности лечения). Препарат Диваза назначался по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 недель.

Оценка когнитивных функций с помощью MoCA выявила наличие КР (менее 26 баллов по MoCA) у 90,7% пациентов. Терапия Дивазой способствовала статистически значимому повышению среднего балла по шкале MoCA, через 3 месяца лечения он достиг $23,99 \pm 4,21$ балла (прирост +4,4 балла) (логистическая регрессия, $p < 0,0001$). При более низком значении исходного балла наблюдалась лучшая динамика по шкале MoCA. Исходно отсутствие КР (менее 26 баллов по шкале MoCA) было отмечено у 9,3% пациентов. Через 3 месяца терапии Дивазой количество пациентов, имеющих нормальные показатели по MoCA (26 и более баллов), увеличилось до 41,3% ($p < 0,0001$, *рис.*).

Клиническая эффективность 3-месячного курса терапии Дивазой в 29,2% случаях была оценена врачами как «значительное улучшение», в 59,2% – как «улучшение». Пациенты оценивали результаты лечения в виде оценок «отлично» – в 26,0%, «хорошо» – в 63,6%. Средняя продолжительность терапии составила $84,57 \pm 12,2$ дней, при этом 78,9% пациентов использовали от 4 до 7 упаковок Дивазы, что можно охарактеризовать как высокую приверженность к проводимой терапии.

В целом программа «ДИАМАНТ» демонстрирует высокую терапевтическую эффективность Дивазы в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с ХИГМ. Применение Дивазы в течение 3 месяцев способствовало повышению среднего балла по шкале MoCA на 4,4 балла и восстановлению нормальных когнитивных функций у 40,3% пациентов. За весь период лечения отмечено всего 15 нежелательных явлений легкой и средней степени тяжести; в 3 случаях прием препарата Диваза был прекра-

Рисунок. Доли пациентов с наличием (менее 26 баллов по MoCa) или отсутствием КР до и после лечения Дивазой




щен, в 4 случаях применялись противоаллергические препараты, в одном случае – Бетасерк, остальные нежелательные явления разрешились самостоятельно. Ограничение данного исследования – отсутствие двойного слепого плацебо-контроля Дивазы, что предполагает целесообразность проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Дивазы при сосудистых КР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КР – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста: в настоящее время 25–35 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [27]. Число боль-

ных деменцией может увеличиться в 2 раза к 2030 г. и в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [27].

В целом ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ) приобретают все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания и его отдельных проявлений и привести к существенному снижению частоты церебральных осложнений в виде инсульта и деменции. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 180 с./ Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. Moscow: MEDPRESS-INFORM, 2013. 180 p.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 224 с. /Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M., Remedium, 2014. 224 p.
3. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с. /Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. M., IMA-PRESS, 2017. 128 p.
4. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. London; N.Y.: Martin Dunitz, 2004.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 2672-713.
6. Sachdev P, Kalara R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-18.
7. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2017, 9(1): 15-24. /Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV et al. Mortality rates for cerebrovascular diseases in patients older than 50 years over a 15-year period in Russia and the United States. *Neurologiya, Neyropsikhiatriya i Psihosomatika*, 2017, 9 (1): 15-24.
8. Miche J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*, 2016, 37(5): 263-6.
9. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 926-44.
10. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*, 2001, 6(3): 10-19. /Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive disorders. *Neurologicheskiy Zhurnal*, 2001, 6 (3): 10-19.
11. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50. /Preobrazhenskaya IS, Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Neurologicheskiy Zhurnal*, 2007, 12 (5): 45-50.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ, 2011. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia. Moscow: Medpress-inform, 2011.
13. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2013, 5(2): 38-42. /Neverovskiy DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of discirculatory encephalopathy in outpatient practice. 2013 *Neurologiya, Neyropsikhiatriya i Psihosomatika*, 2013, 5 (2): 38-42.
14. Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15: 904-10.
15. Spinelli C, de Caro MF, Schirosi G, et al. Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure. *Int J Med Sci*, 2014, 11: 771-8.
16. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 229-50.
17. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
18. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2016, 118(2): 210-14.
19. Shinohara M, Sato N, Shimamura M, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 71.
20. De Waard DD, Morris D, De Borst GJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: who should be screened, who should be treated and how should we treat them? *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2017, 58(1): 3-12.
21. Carta MG, Pala AN, Finco G, et al. Depression and cerebrovascular disease: Could vortioxetine represent a valid treatment option. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2015, 11: 144-9.
22. Koenig AM, Butters MA. Cognition in late life depression treatment considerations. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2014, 1(1): 1-14.
23. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1): S5.
24. Танаева К.К., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В., Эпштейн О.И. Перспективы применения препарата диваза в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114(9): 94-8. /Tanaeva KK, Dugina YuL, Kachaeva EV, Epstein OI. Prospects for the use of divaza in the pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2014, 114 (9): 94-8.
25. Ганина К.К., Дугина Ю.Л., Жавберт Е.С., Эртузун И.А., Эпштейн О.И., Мухин В.Н., Абдурасулова И.Н. Антиамнестическое действие дивазы и ее компонентов на модели β-амилоидной амнезии у крыс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(9): 69-74. /Ganina KK, Dugina YuL, Zhavbert ES, Ertuzun IA, Epshtein OI, Mukhin VN, Abdurasulova IN. Antiamnestic effects of divaza and its components on the β-amyloid amnesia models in rats. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (9): 69-74.
26. Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 117(9): 43-50. /Parfenov VA, Kamchatnov PR, Vorobyeva OV, Gustov AV, Glushkov KS, Doronina OB. The multicenter study of the efficacy and safety of divas in asthenic and mild or moderate cognitive disorders in the elderly and senile. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2017, 117 (9): 43-50.
27. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2012.