

Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению

Э.Ю. Соловьева✉, ORCID: 0000-0003-1256-2695, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

И.П. Амелина, ORCID: 0000-0001-7434-1623, e-mail: inna.filatova03@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Статья посвящена вопросам терапии церебральной микроангиопатии, одного из наиболее распространенных патологических процессов, приводящих к развитию различных форм нарушения мозгового кровообращения и когнитивных расстройств. Обсуждаются причины развития патологии малых сосудов, в отношении которой в отечественной неврологии принято использовать термин «хроническая ишемия мозга». Подчеркиваются этиопатогенетические факторы поражения сосудов мелкого калибра, при которых механизмы метаболически-ангиогенного характера, в частности эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс, являются доминирующими.

Трудности изучения церебральной микроангиопатии объясняются особенностями течения заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Приводятся новые данные о патогенезе болезни малых сосудов, основанные на клинико-патологических работах и достижениях нейровизуализации. Дается современная классификация, подробно описываются клинические проявления сосудистых когнитивных расстройств, ассоциированных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Авторы с позиций осмысления собственного клинического опыта и результатов научных исследований рассматривают проблему выбора и использования лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения. Приводятся данные собственного исследования, касающегося антиоксидантного статуса и изменения фосфолипидного состава плазмы крови у пациентов с хронической ишемией головного мозга в ходе отдельного и комбинированного применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокса) и цитиколина (Нейпилепта), являющихся естественными метаболитами и участвующих в биохимических процессах в организме. На основании обзора литературы и собственных данных авторы приходят к выводу, что комплексная медикаментозная терапия может эффективно применяться у пациентов с церебральной микроангиопатией, что обусловлено различными точками «приложения» фармакологической активности в цепи патогенетических процессов.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия, сосудистые когнитивные нарушения, болезнь малых сосудов, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, этилметилгидроксипиридина сукцинат, цитиколин

Для цитирования: Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению. *Медицинский совет.* 2020;(2):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cerebral small vessel disease's impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of treatment

Ella Yu. Soloveva✉, ORCID: 0000-0003-1256-2695, e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina, ORCID: 0000-0001-7434-1623, e-mail: inna.filatova03@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Abstract

The article is dedicated to the issues of treatment of cerebral small vessel disease (CSVD), one of the most common pathological processes that is a leading cause of different types of cerebrovascular disorders and cognitive impairment. It also discusses the reasons for the development of small vessel pathology, which is usually referred to as the “chronic cerebral ischemia” in the Russian neurology. Emphasis is made on the etiopathogenetic factors affecting small calibre vessels, in which the metabolic-angiogenic mechanisms, in particular endothelial dysfunction and oxidative stress, are dominant.

Difficulties in studying CSVD are explained by the disease course features and the insufficient introduction of unified approaches to the terminology and diagnosis. The article presents new data on the pathogenesis of small vessel disease based on the clinical and pathological findings and achievements of neuroimaging. A modern classification is provided, the clinical manifestations of vascular cognitive disorders associated with chronic cerebrovascular insufficiency are described in detail.

The authors consider the issue of choosing and using drugs for the treatment of cerebrovascular diseases through the lens of understanding their own clinical experience and scientific research findings. They provide data of their own research on the anti-oxidant status and changes in the phospholipid composition of blood plasma in patients with chronic cerebral ischemia during

separate and combined administration of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-succinate (Neurox) and citicoline (Neupilept), which are natural metabolites and are involved in biochemical processes throughout the body. Based on the literature review and their own data, the authors conclude that complex pharmacological therapy can be effectively used in patients with CSVD, which is due to various points of “application” of pharmacological activity in the pathogenetic processes chain.

Keywords: cerebral small vessel disease, vascular cognitive impairment, small vascular disease, endothelial dysfunction, oxidative stress, ethyl methylhydroxypyridine succinate, citicoline

For citation: Soloveva E.Yu., Amelina I.P. Cerebral small vessel disease’s impact on the development of chronic cerebral ischemia: paradigms of the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-16-24.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологии, выделенный в раздел I67.8 «Другие цереброваскулярные болезни» в МКБ-10 и совпадающий с ранее использовавшимся названием «дисциркуляторная энцефалопатия».

С клинической точки зрения диагноз «ХИМ» подразумевает особую разновидность сосудистой патологии мозга, связанную с многоочаговым или распространенным поражением головного мозга, обусловленную нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани и проявляющуюся комплексом неврологических, прежде всего когнитивных, расстройств.

Число пациентов с явлениями ХИМ в нашей стране возрастает так же неуклонно, как и число больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), составляя не менее 700 на 100 000 населения. Однако к настоящему времени в России нет достоверных статистических данных о числе больных с ХИМ. Это в основном пациенты амбулаторного звена, поход к неврологу для них сложен, зачастую им выставляются комплексные диагнозы, в которых цереброваскулярная патология не учитывается или стоит в разряде осложнений, что затрудняет получение объективных данных.

Проблему правильной диагностики осложняет и отсутствие четких критериев данного диагноза, который в зарубежной клинической практике не используется.

БОЛЕЗНЬ МАЛЫХ СОСУДОВ

В современной зарубежной литературе большинством исследователей клинические и радиологические признаки, приписываемые отечественными учеными хронической недостаточности мозгового кровообращения, обозначаются терминами «церебральная микроангиопатия» или «болезнь малых сосудов» (БМС), основой которой являются диффузные изменения ткани головного мозга, связанные с поражением мелких перфорирующих артерий, артериол, капилляров, венул и мелких вен.

Основной причиной церебральной микроангиопатии считается артериальная гипертензия, реже – церебральная амилоидная ангиопатия и церебральная аутосомно-

доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, которые в МКБ-10 имеют собственную рубрификацию в подразделах I67.3; I68.0*.

Поскольку перед врачом стоит не столько статистическая, сколько клиническая задача оценки состояния пациента, диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения, связанный с развитием церебральной микроангиопатии, правильно основывать на сочетании клинических проявлений с нейровизуализационными признаками (гиперинтенсивностью белого вещества, множественными лакунарными инфарктами на МРТ, расширением периваскулярных пространств Вирхова – Робина, микрокровоизлияниями), т.е. с морфологическими изменениями, формирующими патологию вещества головного мозга – энцефалопатию. С этой точки зрения ранее активно используемый термин «дисциркуляторная энцефалопатия» сохраняет свою актуальность и, к удовольствию отечественных неврологов, включен в проект МКБ-11 в раздел 8B26 как «гипоксически-ишемическая энцефалопатия».

В структуре цереброваскулярной патологии церебральная микроангиопатия может являться причиной клинически явных лакунарных инфарктов мозга, но в большей степени поражение малых сосудов является причиной хронических форм цереброваскулярных заболеваний. В значительной степени это обусловлено тем, что основная масса белого вещества и подкорковых ядер получает кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [1]. Эти артерии исключительно уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), их сочетании. Стойкое повышение системного артериального давления (АД), высокое пульсовое давление, обусловленное отхождением артерий малого калибра непосредственно от крупных артериальных стволов основания мозга (отсутствие демпфирующего механизма, способного сгладить амплитуду пульсовой волны), и ряд других причин приводят к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [2]. Ситуация осложняется и тем, что малые церебральные артерии выполняют функции резистивного сосудистого русла, играя исключительно важную роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В итоге снижается или даже извращается чувствительность гладкой

мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам, что обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильность поступления крови к нуждающимся в ней областям мозга [3].

Церебральная микроангиопатия протекает менее драматично, чем ОНМК в крупных сосудах, но также часто приводит к выраженной потере качества жизни у возрастной популяции людей. Структурное повреждение головного мозга, связанное с болезнью сосудов мелкого калибра, – это основной фактор развития когнитивных нарушений, около 40% деменций в мире [4] и 1/5 инсультов, которые случаются в течение года во всем мире [5]. Поражение малых сосудов – самая распространенная причина «немых» инсультов, заболеваемость которыми у пожилых людей, по данным популяционных исследований, составляет приблизительно 2–3% ежегодно [6].

Патология малых сосудов крайне гетерогенна. Причинами развития болезни, как было сказано выше, могут быть АГ (один из ведущих факторов риска заболевания), артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, наследственные или генетические нарушения, поражения малых сосудов, связанные с воспалением и иммунной патологией, коллагеноз вен [7]. Старение, гипергомоцистеинемия, постменопауза, курение, дислипидемия, СД, а также воздействие других сердечно-сосудистых факторов риска также могут способствовать развитию микроангиопатии.

Трудности изучения БМС объясняются зачастую практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике. Современные достижения в понимании патогенеза церебральной БМС (ЦБМС) основаны на клинико-патологических работах С.М. Fisher 1955–1973 гг. и связаны с активным развитием в последние годы метода МРТ [7, 8, 9]. БМС классифицируют на шесть типов: 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА); 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА); 3) наследственная или врожденная БМС (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена COL4A1 и др.); 4) воспалительная и иммуноопосредованная БМС (васкулиты, инфекции); 5) венозный коллагеноз и 6) другие варианты.

При этом *эндотелиальная дисфункция* (ЭД), способствующая пропитыванию компонентов плазмы и миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина, рассматривается в настоящее время как ключевое звено патогенеза БМС. Основными функциями эндотелия являются: барьерная, секреторная, гемостатическая, вазотоническая, участие в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки, антиатерогенная и антитромботическая. Нарушение любой из указанных функций способно привести к появлению ряда системных заболеваний, в том

числе сердечно-сосудистых: атеросклероза сосудов нижних конечностей [10, 11], дилатационной кардиомиопатии [12], острого венозного тромбоза [13], хронических заболеваний вен [14], легочной гипертензии [15], сердечной недостаточности [16], СД [17].

Эндотелиальные клетки регулируют артериальный тонус и кровоток путем выделения вазоактивных веществ, таких как окись азота (NO), простагландин, эндотелий гиперполяризующий фактор (EDHF), которые вызывают расширение сосудов, и вазоконстрикторных факторов, таких как эндотелин (ET-1) и ангиотензин II (AT-II). Основной причиной ЭД служит воздействие на клетки гипоксии, окислительного стресса, провоспалительных цитокинов, микробных токсинов, иммунологических агентов, а также механических факторов [18–22]. Результатом таких воздействий является полярная смена профиля секретируемых веществ: вазодилататоры сменяются вазоконстрикторами, антикоагулянты и фибринолитики сменяются прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, активируются синтез провоспалительных медиаторов и экспрессия молекул адгезии. В микрососудах регуляция кровотока в основном осуществляется не эндотелий-зависимыми вазодилататорами, однако эндотелий-зависимая вазодилатация доминирует в случае повышенной потребности в кислороде [23].

Окислительный стресс, при котором происходит накопление в крови большого количества активных форм кислорода (свободнорадикальных соединений), значительно стимулирует прогрессирование ЭД [24]. В случае выраженного окислительного стресса даже при нормальном синтезе NO происходит его быстрая инактивация. С другой стороны, сам поврежденный эндотелий продуцирует активные формы кислорода и способствует активации лейкоцитов и тромбоцитов. Образующиеся активированные тромбоцитарно-нейтрофильные комплексы высвобождают NO, который взаимодействует с супероксидным анион-радикалом, модулируя таким образом воспалительный процесс в сосудистой стенке.

Свободнорадикальное окисление (СРО) представляет собой процесс непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода – супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [25]. В физиологических условиях СРО необходимо для нормального функционирования организма. Однако в случае патологического усиления окислительного стресса повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполаризуется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до разрыва и гибели клетки. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, ишемических и геморрагических инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний [25–27].

Образование свободных радикалов – ключевой механизм нейронального повреждения в результате ишемии-реперфузии ткани головного мозга [28, 29]. При этом активация свободнорадикальных процессов происходит не только при острой ЦВБ и реперфузии, когда этот процесс развивается лавинообразно, но также у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью, что может приводить к ухудшению течения и прогноза хронической ЦВБ [30]. При этом гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия и инсулинорезистентность, сочетание указанных факторов способны активировать процесс системного воспаления, нарушение синтеза оксида азота, образование избыточного количества свободных радикалов (окислительный стресс), что ведет к еще более быстрому прогрессированию микроангиопатии [31].

Таким образом, заболевание малых сосудов головного мозга, ассоциированное с возрастом и сосудистыми факторами риска, является одним из наиболее распространенных патологических процессов и играет важную роль в развитии инсульта и когнитивных нарушений [32].

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

В современной зарубежной литературе выделяются сосудистые когнитивные расстройства (СКР), которые по клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют как последствиям ОНМК, так и хронической ишемии мозга [33].

Среди СКР выделяют легкие и умеренные, а также сосудистую деменцию, которая в МКБ-10 определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярные расстройства, обусловленные АГ.

Выделяют сосудистую деменцию с острым началом, мультиинфарктную деменцию, подкорковую (субкортикальную) сосудистую деменцию и деменцию смешанного (неопределенного) типа [33].

Деменция с острым началом возникает в течение одного-трех месяцев после первого или, чаще, повторных инфарктов либо массивного кровоизлияния в мозг. Мультиинфарктная деменция обычно развивается постепенно после повторных малых инсультов. Для субкортикальной формы сосудистой деменции характерно наличие АГ и признаков (клинических и инструментальных) сосудистого поражения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоза). Смешанная сосудистая деменция предполагается при сочетании церебральных инфарктов и поражений белого вещества полушарий головного мозга. Всем типам сосудистой деменции, за исключением деменции с острым началом, встречающейся относительно редко, предшествует период СКР различной степени длительности. Диагноз легких или умеренных СКР основывается на: 1) жалобах пациента и (или) близких ему людей на нарушения памяти и другие когнитивные расстройства; 2) наличии легких или умеренных когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и

деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ и МРТ-признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствии данных о других заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера (БА). СКР проявляются различными неврологическими нарушениями, часто у одного больного наблюдается сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов [32].

Локализация и выраженность повреждения головного мозга играют основную роль в развитии этих синдромов. Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Реже встречаются первичные расстройства высших мозговых функций, которые развиваются при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга. На стадии сосудистой деменции часто встречается апраксия ходьбы, для которой характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры [34].

При сосудистой деменции для улучшения когнитивных функций показан прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы, уменьшающих холинергический дефицит, и (или) блокатора глутаматных рецепторов (мемантина) [33]. Результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказана эффективность донепезила и галантамина [35].

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Для улучшения когнитивных функций рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование) [34], а вот вопрос об эффективности каких-либо нейрометаболических лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при легких и умеренных СКР, остается дискуссионным [34, 36]. В отечественной литературе встречается много работ, посвященных использованию нейропротективной терапии в лечении хронической ишемии мозга. С учетом существующих в настоящее время представлений о патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения, с одной стороны, и требований доказательной медицины к лекарственным препаратам, с другой, практическому врачу, имеющему большой клинический опыт использования конкретных медикаментов, приходится решать серьезную задачу обоснования выбора и использования лекарственных средств, поскольку в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний все реже и реже всерьез говорят о нейропротективной концепции.

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать с позиций осмысления собственного клинического анализа и прежде всего результатов научных исследований.

В отечественной литературе широко обсуждаются нейропротективные, в том числе антиоксидантные, свой-

ства 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината и цитиколина в ситуациях острого и хронического нарушений мозгового кровообращения [37, 38].

Многочисленные проведенные эксперименты показали, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцинат (ЭМГПС), подавляя процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах, повышает резистентность липопротеиновых комплексов к процессу ПОЛ, восстанавливая таким образом активность эндогенной антиоксидантной системы [39]. При этом антиоксидантные свойства этого соединения заключаются не только в прямом перехвате активных форм кислорода (АФК) и влиянии на активацию супероксиддисмутазы (СОД), но и в снижении концентрации металлов переменной валентности путем их хелатирования.

В отличие от различных природных или синтетических ингибиторов свободнорадикальных реакций, таких как α -токоферол, каротиноиды, флавоноиды, пробукол и другие, которые представляют собой гидрофобные соединения и взаимодействуют со свободными радикалами в гидрофобной зоне биомембран и липопротеинов, действие данного препарата осуществляется преимущественно в водной фазе [40]. В ходе многолетних исследований свойств этого препарата было установлено, что он обладает как антиокислительными, так и мембранопротекторными свойствами [41]. Данное соединение способно уменьшать вязкость биомембраны, увеличивать ее текучесть и восстанавливать конформацию мембранных белков, тем самым повышая липид-белковое соотношение, что оказывает стабилизирующее действие на биомембраны [41–43]. В ходе этих изменений происходит восстановление функционирования ионных насосов и каналов, что способствует нормализации электрохимического потенциала на мембране, сопряжению рецепторных комплексов и регулированию активности мембраносвязанных ферментов, а также торможению активации внутриклеточной сигнальной системы (снижению внутриклеточного каскада активации прокаспаз-1, 2, 3, 6, 8 и уровня экспрессии каспазы-3), что предотвращает развитие апоптоза. Восстанавливая работу цикла Кребса и трансмембранного транспорта ионов, ЭМГПС предотвращает выход во внеклеточное пространство глутамата и развитие эксайтотоксичности.

Другой препарат – цитиколин – представляет собой комплексную органическую молекулу, экзогенную форму цитидин-5'-дифосфохолина (ЦДФ-холин – важнейший промежуточный продукт в образовании фосфатидилхолина), которая функционирует как интермедиат в биосинтезе мембранных фосфолипидов, окисляющихся при ишемии головного мозга до жирных кислот и свободных радикалов [44]. Основу ЦДФ-холина составляет рибоза, пирофосфат, цитозин и холин.

Цитидин – основной компонент РНК, в цитоплазме претерпевает превращение в цитидинтрифосфат. В то же время холин под действием фермента холинкиназы фосфорилируется до фосфорилилхолина, который в дальнейшем трансформируется в цитихолин. Далее цитихолин, взаимодействуя с диацилглицерином, в присутствии фер-

мента холин фосфотрансферазы преобразуется в фосфатидилхолин [45, 46]. Снижая, но не подавляя активность фосфолипазы А2, цитихолин восстанавливает содержание арахидоновой кислоты фосфатидилхолина, что способствует стабилизации мембран. Так препарат цитиколин, осуществляя репарационные процессы в биомембранах, реализует свою мембранопротективную функцию. Следует отметить, что стабилизация мембраны цитиколином приводит к увеличению скорости связывания таких ферментов, как супероксиддисмутазы, с его субстратами и увеличению активности данного фермента [45].

В то же время цитиколин аккумулирует на мембранной поверхности клетки главный неферментный компонент антиоксидантной системы – α -токоферол, что приводит к снижению образования гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов, которые являются одной из основных причин генерации окислительно-модифицированных фосфолипидов (oxPL) [47]. oxPL повреждают структуру ионных каналов, способствуя неконтролируемому входу Ca^{2+} и Na^{+} , активации NO-синтазы, образованию АФК и стимуляции внутриклеточной сигнальной системы. Активация внутриклеточной сигнальной системы и ингибирование функции протеасом провоцируют развитие клеточной смерти и развитие в последующем некротических процессов в мозговой ткани [46, 47]. Кроме того, окислительно-модифицированные фосфолипиды вызывают поверхностную экспрессию молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток, адгезию нейтрофилов, агрегацию тромбоцитов, способствуя развитию воспаления.

Цитиколин блокирует образование oxPL путем снижения активации фосфолипазы А2 и восстановления активности митохондриальной АТФазы и мембранной $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -АТФазы и таким образом проявляет антиоксидантные свойства. Кроме того, высвобождающийся холин из цитихолина способен метаболизироваться до глутатиона, который является одним из основных эндогенных антиоксидантных компонентов защиты в головном мозге, осуществляющим удаление перекиси водорода и липидных пероксидов и предотвращающим инактивацию глутатионредуктазы [48].

В литературе не описаны случаи комбинированного применения нейропротективных средств, работающих как в липидной, так и в водной фазах, в частности 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината и цитиколина.

Следует заметить, что целесообразность комбинации этих средств обусловлена различными точками приложения их фармакологической активности в цепи патогенетических процессов и гипоксически-ишемических последствий нарушений мозгового кровообращения.

Мы провели собственное открытое исследование с участием 80 больных, наблюдаемых у невролога с диагнозом ХИМ 2-й стадии на фоне гипертонической болезни. После обследования были отобраны 58 пациентов с диагнозом умеренного когнитивного расстройства (с оценкой соответствия модифицированным диагностиче-

ским критериям) на фоне гипертонической болезни, в клинической картине заболевания которых преобладали нейropsychологические симптомы. Были сформированы две группы больных по изучению антиоксидантных эффектов и мембранопротективного потенциала ЭМГПС и цитиколина в монотерапии ЭМГПС и комбинации данных препаратов. Схема лечения 1-й группы (28 человек, средний возраст 63,4): использование препарата Нейрокс (МНН: 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцинат) внутривенно капельно в дозе 250 мг на 0,9%-м растворе натрия хлорида в течение 10 дней с последующим применением 100 мг препарата внутримышечно дважды в сутки в течение 14 дней. В схему лечения второй группы (30 человек, средний возраст 62,7) к указанному лечению с первого дня подключалась терапия Нейпилептом (МНН: цитиколин) в дозе 250 мг внутривенно капельно на 0,9%-м растворе натрия хлорида в течение 10 дней с последующим применением 500 мг раствора внутрь в течение 14 дней.

На фоне проведенного лечения у больных обеих групп отмечено снижение основных жалоб и общее улучшение состояния. Улучшение когнитивных функций по шкале MoCa наблюдалось как в группе 1 (от Me = 24,7 [LQ = 25,1; OQ = 24,3] до Me = 26,4 [LQ = 27,2; OQ = 25,6]), так и в группе 2 (от Me = 25,1 [LQ = 25,4; OQ = 24,8] до Me = 27,4 [LQ = 27,5; OQ = 27,3]; $p < 0,05$). При этом в группе 2 динамика результатов была достоверной.

Комплексная терапия с применением 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) продемонстрировала двунаправленное антиоксидантное действие двух препаратов: со стороны Нейрокса – увеличение активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, со стороны Нейпилепта – восстановление структуры поврежденных мембран и увеличение уровня внутриклеточного глутатиона как результат репаративных мембранных процессов.

В результате комбинированного применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) у больных с ХИМ выявлен синергизм нейропротективного (антиоксидантного) потенциала данных препаратов, говорящий о целесообразности их совместного применения. В плазме больных после лечения комплексом ЭМГПС + цитиколин наблюдалось достоверное увеличение активности фермента супероксиддисмутазы после проведенной терапии в отличие от отдельного применения ЭМГПС. Измерение антиокислительной устойчивости плазмы показало достоверное снижение степени тушения хемилюминесценции при комбинированном применении ЭМГПС и цитиколина, указывающее на усиление антиоксидантного эффекта путем активации «глутатионовой антиоксидантной системы».

Измерение восстановленных сульфгидрильных групп у больных, получавших 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обнаружило достоверное увеличение количества восстановленных SH-групп. В случае же применения комбинированной терапии ЭМГПС и цитиколин были получены реверсивные данные, указывающие на увеличение мембранопротективного действия комплекса препаратов.

Полученные результаты связаны с различными точками приложения данных препаратов при ишемии. В ходе комбинированного лечения антиоксидантный потенциал комбинации Нейпилепт + Нейрокс увеличивается посредством усиления синтеза глутатиона и глутатион-редуктазы (вклад Нейпилепта и Нейрокса) и повышения активности СОД (вклад Нейпилепта и Нейрокса) [49], что выражается в достоверном снижении хемилюминесценции, в отличие от монотерапии Нейроксом.

Было зарегистрировано достоверное повышение фосфатидилхолина, а также незначительное изменение количества фосфатидилинозитола, сфингомиелина и фосфатидилсерина, что, возможно, связано со статистической выборкой пациентов.

Комплексная терапия с применением 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (Нейрокс) и цитиколина (Нейпилепт) продемонстрировала увеличение мембранного фосфатидилхолина и снижение сфингомиелина, обусловленное увеличением активности супероксиддисмутазы и усилением связывания с ее субстратами [45], в отличие от монотерапии Нейроксом. Помимо этого, восстановление фосфатидилхолина в биомембранах также способствует аккумуляции на мембранной поверхности клеток такого антиоксиданта, как α -токоферол, приводящего к уменьшению генерации гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность комплексной нейропротективной терапии когнитивных нарушений при ХИМ обусловлена различными «точками приложения» фармакологической активности в цепи патогенетических процессов. Воздействие не только на нейромедиаторные системы регуляции когнитивных функций, но и на механизмы гипоксически-ишемических повреждений клетки приводит к снижению ее нейрофункциональной активности и морфологической целостности.

Важно отметить, что поиск оптимального нейропротективного средства, несмотря на более чем полувековую историю изучения патогенеза гипоксически-ишемических процессов в головном мозге, продолжается. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о большей эффективности комплексного применения нескольких препаратов с различными механизмами действия за счет суммирующего взаимодействия их терапевтического потенциала. Результаты собственных наблюдений позволяют говорить об эффективности и целесообразности совместного применения препаратов Нейрокс и Нейпилепт в лечении больных с синдромом умеренных когнитивных расстройств на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения, обусловленной артериальной гипертензией.

Вместе с тем терапия пациентов с хронической ишемией мозга сложна и вариабельна. Даже в контексте

указанной комбинации допустимы различные подходы к выбору дозировок и рекомендаций по продолжительности курса терапии от 4 недель до 3 месяцев.

На прием к врачу общей практики может обратиться пациент с артериальной гипертензией, который пока не предъявляет активных жалоб на снижение памяти, внимания, восприятия и мышления. Ухудшение когнитивных функций, характерных для первой стадии ХИМ, можно обнаружить только при правильном сборе анамнеза. Такому пациенту с профилактической целью рекомендуется проводить поддерживающие нейропротективные курсы 4-недельной терапии 1–2 раза в год. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 500 (5 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки).

При активных когнитивных жалобах пациента целесообразно рекомендовать 3-месячный курс терапии перо-

ральными формами препаратов. Рекомендуемый курс: Нейпилепт, раствор питьевой 1000 мг (10 мл) + Нейрокс, таблетки 250 мг (2 таблетки), дважды в день в течение трех месяцев.

Пациенту с третьей, декомпенсированной стадией хронической недостаточности мозгового кровообращения необходимо назначить интенсивный курс лечения: 2 недели на базе дневного стационара (инъекционные формы) + 2 недели прием пероральных форм в домашних условиях. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт в/в капельно или струйно 2000 мг + Нейрокс 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт, раствор питьевой 1000 (10 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки).



Поступила / Received 27.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Blinder P, Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiotome: an interconnected vascular network with non-columnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci.* 2013;16:889–897. doi: 10.1038/nn.3426.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 2009. 296 с.
- Nishimura N., Rosidi N.L., Iadecola C., Schaffer C.B. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010;30(12):1914–1927. doi: 10.1038/jcbfm.2010.157.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
- Lozano R., Naghavi M., Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Johns N., Wulf S., Chou D., Murray C.J.L. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology.* 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology.* 2010;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology.* 2013;12(5):483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
- Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(1):108–118. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
- Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А., Агапов А.Б., Камаев А.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2013;(2):12–19. Режим доступа: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art22_e8a088.pdf.
- Nakayama M., Yamamuro M., Takashio S., Uemura T., Nakayama N., Hirakawa K. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2018;33(4):393–402. doi: 10.1007/s00380-017-1069-1.
- Брюшков А.И., Ершов П.В., Сергеева Н.А., Богачев В.Ю. О возможной роли эндотелиальной дисфункции в развитии острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(1):91–95. Режим доступа: <http://www.angiologysurgery.org/magazine/2016/1/11.htm>.
- Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Frump A., Prewitt A., de Caestecker M. BMP2 mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ.* 2018;8(2):2045894018765840. doi: 10.1177/2045894018765840.
- Chong A.-Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJM.* 2003;96(4):253–267. doi: 10.1093/qjmed/hcg037.
- Peng H.Y., Li H.P., Li M.Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. *Microvasc Res.* 2018;118:90–100. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.002.
- Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual review of medicine.* 1996;47:315–331. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
- Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2379–2393. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
- Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(1):9–15. Available at: https://www.helleniccardiol.org/archive/full_text/2005/1/2005_1_9.pdf.
- Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2012;20(4):151–156. doi: 10.17816/PAVLOV20124151-157.
- Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–74. doi: 10.1007/s11514-010-9134-4.
- Heitzer T., Schlinz T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(22):2673–2678. doi: 10.1161/hc4601.099485.
- Неверов И.В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. *PMJ.* 2001;9(18):767–769. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapii_poghilyh_bolnyh_IBS/
- Никонов В.В., Нудыга А.Н., Ковалева Е.А., Сидоренко О.А. Место Актовегина в лечении больных с нестабильной стенокардией. *Медицина неотложных состояний.* 2008;(1):39–42. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4205>.
- Ушкалова Е.А. Антиоксидантные и антигипоксические свойства Актовегина у кардиологических больных. *Трудный пациент.* 2005;(3):22–26. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6699/>
- Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В., Ступин В.А., Болевич С.Б., Свищева С.П. и др.

- Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):44–49. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1965/1620>.
29. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461–470. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
30. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при cerebrovascularной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(–1):220–224. Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30300>.
31. Kampoli A.-M., Tousoulis D., Briasoulis A., Latsios G., Papageorgiou N., Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4147–4158. doi: 10.2174/138161211798764825.
32. Pantoni L., Gorelick P.B. (eds) *Cerebral Small Vessel Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 2014. 371 p. doi: 10.1017/CBO9781139382694.
33. O'Brien J., Ames D., Gustafson L., Folstein M., Chiu E. (eds). *Cerebrovascular Disease and Dementia*. London: CRC Press; 2004. doi: 10.3109/9780203495803.
34. Парфенов В.А. Современные аспекты диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Применение нафтидрофурила. *Медицинский совет*. 2015;(18):11–17. doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
35. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. 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(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
36. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685259>.
37. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
38. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
39. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В., Климов Ю.В., Пензулаева О.Б., Тепляшин А.С. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина. *Вопросы медицинской химии*. 2001;47(3):288–300. Режим доступа: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-3-288>.
40. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2010;42(1–1):36–39. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605568.
41. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*. М.: НИИ БМХ РАМН; 1995. 16 с.
42. Бурлакова Е.Б. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетические параметров мембраносвязанной моноаминоксидазы in vivo и in vitro. *Вопросы медицинской химии*. 1984;(1):66–71.
43. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. *Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: методические рекомендации*. М.: РГМУ; 2002. 16 с.
44. Quinn P.J. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes. *J Control Release*. 2012;160(2):158–163. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.029.
45. Coyle J.T., Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262(5134):689–695. doi: 10.1126/science.7901908.
46. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvarez-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
47. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Neurochem J*. 2002;80(1):12–23. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
48. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis*. 2010;7(Suppl 1):14–21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410866>.
49. Hall A.G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(3):238–245. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00447.x.
50. Huang Y., He Q., Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(2):80–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.007.
- at: <http://www.angiolsurgery.org/magazine/2016/1/11.htm>.
14. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
15. Frump A., Prewitt A., de Caestecker M. BMPR2 mutations and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018765840. doi: 10.1177/2045894018765840.
16. Chong A.-Y., Blann A.D., Lip G.Y.H. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure. *QJM*. 2003;96(4):253–267. doi: 10.1093/qjmed/hcg037.
17. Peng H.-Y., Li H.-P., Li M.-Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by upregulating miR-137 in gestational diabetes mellitus. *Microvasc Res*. 2018;118:90–100. doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.002.
18. Wu K.K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual review of medicine*. 1996;47:315–331. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.315.
19. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
20. Chatzizisis Y.S., Coskun A.U., Jonas M., Edelman E.R., Feldman C.L., Stone P.H. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vas-

References

1. Blinder P., Tsai P.S., Kauffhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow. *Nat Neurosci*. 2013;16:889–897. doi: 10.1038/nn.3426.
2. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Pathological anatomy of cerebrovascular accidents with atherosclerosis and arterial hypertension*. Moscow: Meditsina; 2009. 296 p. (In Russ.)
3. Nishimura N., Rosidi N.L., Iadecola C., Schaffer C.B. Limitations of collateral flow after occlusion of a single cortical penetrating arteriole. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(12):1914–1927. doi: 10.1038/jcbfm.2010.157.
4. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
5. Lozano R., Naghavi M., Kassebaum N.J., Jasraria R., Johns N., Wulf S., Chou D., Murray C.J.L. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
6. Vermeer S.E., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent Brain Infarcts: A Systematic Review. *Lancet Neurology*. 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*. 2010;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
8. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology*. 2013;12(5):483–497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
9. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
10. Dunayevskaya S.S., Vinnik Y.S. Development of endothelial dysfunction at an obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and markers of prediction the a course of a disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(1):108–118. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-108-118.
11. Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Gerasimov A.A., Agapov A.B., Kamaev A.A. Prophylaxis of restenosis in reconstructive surgery of main arteries. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2013;(2):12–19. (In Russ.) Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art22_e8a088.pdf.
12. Nakayama M., Yamamuro M., Takashio S., Uemura T., Nakayama N., Hirakawa K. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is associated with coronary endothelial dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2018;33(4):393–402. doi: 10.1007/s00380-017-1069-1.
13. Bryushkov A.I., Ershov P.V., Sergeeva N.A., Bogachev V.Yu. On the possible role of endothelial dysfunction in the development of acute venous thrombosis. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(1):91–95. (In Russ.) Available

- cular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379–2393. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
21. Papaioannou T.G., Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):9–15. Available at: https://www.hellenicjcardiol.org/archive/full_text/2005/1/2005_1_9.pdf.
 22. Suchkov I.A. Correction of endothelial dysfunction: current state of the problem (literature review). *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2012;20(4):151–156. (In Russ.) doi: 10.17816/PAVLOVJ20124151-157.
 23. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(1):61–74. doi: 10.1007/s11154-010-9134-4.
 24. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K., Meinertz T., Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673–2678. doi: 10.1161/hc4601.099485.
 25. Neverov I.V. The place of antioxidants in the complex treatment of elderly patients with coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001;9(18):767–769. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_antioksidantov_v_kompleksnoy_terapii_poghilyh_bolnykh_IBS.
 26. Nikonov V.V., Nud'ga A.N., Kovaleva E.A., Sidorenko O.A. The place of Actovegin in the treatment of patients with unstable angina pectoris. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine*. 2008;(1). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4205>.
 27. Ushkalova Ye.A. Antioxidant and antihypoxic properties of Actovegin in cardiologic patients. *Trudnyy patsiyent = Difficult patient*. 2005;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/6699/>
 28. Rummyantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V., Stupin V.A., Bolevich S.B., Svishcheva S.P. et al. Modern treatment strategies in patients with vascular comorbidity. Part 1. Correcting tissue energy deficiency. *Kardiologiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):44–49. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/viewFile/1965/1620>.
 29. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2009;4(6):461–470. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00387.x.
 30. Orlova A.S. Somatic disorders and free radical processes in cerebrovascular disease. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*. 2012;(8–1):220–224. (In Russ.) Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30300>.
 31. Kampoli A.-M., Tousoulis D., Briasoulis A., Latsios G., Papageorgiou N., Stefanadis C. Potential pathogenic inflammatory mechanisms of endothelial dysfunction induced by type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4147–4158. doi: 10.2174/138161211798764825.
 32. Pantoni L., Gorelick P.B. (eds.) *Cerebral Small Vessel Disease*. Cambridge: Cambridge University Press, UK; 2014. 371 p. doi: 10.1017/CBO9781139382694.
 33. O'Brien J., Ames D., Gustafson L., Folstein M., Chiu E. (eds.) *Cerebrovascular Disease and Dementia*. London: CRC Press; 2004. doi: 10.3109/9780203495803.
 34. Parfenov V.A. Modern aspects of the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. Application of nafdiforufyl. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015(18):11–17. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-11-17.
 35. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. 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(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
 36. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685259>.
 37. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res*. 2005;30(1):15–23. doi: 10.1007/s11064-004-9681-8.
 38. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(4):47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
 39. Klebanov G.I., Lyubitsky O.B., Vasiljeva O.V., Klimov Yu.A., Penzulaeva O.B., Teplyashin A.S. et al. Antioxidant properties of analogues of 3-oxyppyridine: mexidol, emoxipin and proxypine. *Voprosy meditsinskoj khimii = Problems of medical chemistry*. 2001;47(3):288–300. (In Russ.) Available at: <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-2001-47-3-288>.
 40. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010. *Stroke*. 2010;42(1–1):36–39. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605568.
 41. Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. *Antioxidants in the prevention and treatment of CNS pathologies*. Moscow: NII BMKH RAMN; 1995. 16 p. (In Russ.)
 42. Burlakova E.B. Modification of lipids of the outer membrane of mitochondria of the liver of mice and kinetic parameters of membrane-bound monoamine oxidase in vivo and in vitro. *Voprosy meditsinskoj khimii = Problems of medical chemistry*. 1984;(1):66–71. (In Russ.)
 43. Fedin A.I., Rummyantseva S.A., Mironova O.P., Yevseyev V.N. *The use of the antioxidant Mexidol in patients with acute cerebrovascular accident*. Moscow: Russian State Medical University; 2002. 16 p. (In Russ.)
 44. Quinn P.J. The effect of tocopherol on the structure and permeability of phosphatidylcholine liposomes. *J Control Release*. 2012;160(2):158–163. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.12.029.
 45. Coyle J.T., Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science*. 1993;262(5134):689–695. doi: 10.1126/science.7901908.
 46. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Fuentes B., Vallejo-Cremades M.T., Alvarez-Grech J., Expósito-Alcaide M., Díez-Tejedor E. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012;60(3):310–317. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015.
 47. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *Neurochem J*. 2002;80(1):12–23. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00697.x.
 48. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis*. 2010;7(Suppl 1):14–21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410866>.
 49. Hall A.G. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest* 1999;29(3):238–245. doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00447.x.
 50. Huang Y., He Q., Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(2):80–83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.007.

Информация об авторах:

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Амелина Инна Павловна, ассистент кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: inna.filatova03@mail.ru

Information about the authors:

Ella Yu. Solovieva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina, Teaching Assistant, Chair for Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: inna.filatova03@mail.ru