

Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач?

Н.В. Пизова, e-mail: pizova@yandex.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

В статье рассматривается одна из ведущих проблем современной ангионеврологии – хроническая ишемия головного мозга. Показаны основные этиологические факторы, играющие значимую роль в развитии хронической ишемии головного мозга, среди которых основную роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Описаны основные клинические проявления данного заболевания. Акцент сделан на том, что основным ядром клинической картины хронической ишемии головного мозга являются именно когнитивные нарушения, которые в большинстве случаев определяют тяжесть состояния пациентов. Развитие когнитивных нарушений связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций. Сосудистые когнитивные нарушения являются следствием острых или хронических цереброваскулярных процессов. Представлены основные причины и механизмы развития сосудистых когнитивных нарушений. Показано, что в зависимости от механизма и причины скорость развития когнитивных нарушений может быть различной. Описана клиническая картина когнитивных нарушений, развивающаяся вследствие поражения мелких сосудов головного мозга. Охарактеризованы особенности сосудистых когнитивных нарушений, возникающих на фоне церебральной гипоперфузии. Даны современные критерии диагноза. Перечислены основные методы диагностики. Описаны основные подходы в лечении пациентов с хронической ишемией головного мозга в зависимости от стадии заболевания. Углубленное внимание отведено нейропротекции с более детальным описанием механизмов действия и клинической эффективности препаратов с действующими веществами цитиколин и этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, клиника, диагностика, подходы к терапии, нейропротекция, цитиколин, этилметилгидроксипиридина сукцинат

Для цитирования: Пизова Н.В. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? *Медицинский совет*. 2020;(4):66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know?

Nataliya V. Pizova, e-mail: pizova@yandex.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article discusses one of the leading problems of modern angioneurology - chronic cerebral ischemia. The main etiological factors playing a significant role in the development of chronic cerebral ischemia, among which atherosclerosis, hypertension, myocardial diseases, diabetes mellitus, etc. play a major role. The main clinical manifestations of this disease are described. The emphasis is on the fact that the main nucleus of the clinical picture of chronic cerebral ischemia is cognitive impairment, which in most cases determines the severity of patients. The development of cognitive impairment is associated with focal or diffuse brain lesions, resulting in the impairment of one or more cognitive functions. Vascular cognitive deficits are the result of acute or chronic cerebrovascular processes. The main causes and mechanisms of vascular cognitive impairment development are presented. It is shown that depending on the mechanism and the cause, the rate of cognitive impairment development may vary. The clinical picture of cognitive impairments developing as a result of the lesion of small brain vessels is described. The peculiarities of vascular cognitive disorders occurring against the background of cerebral hypoperfusion are described. The modern criteria of diagnosis are given. The main diagnostic methods are listed. The main approaches in treatment of patients with chronic cerebral ischemia depending on the disease stage are described. In-depth attention is given to neuroprotection with a more detailed description of the mechanisms of action and clinical efficacy of drugs with active substances - citicoline and ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Keywords: chronic cerebral ischemia, clinic, diagnosis, approaches to therapy, neuroprotection, citicoline, ethylmethylhydroxypyridine succinate

For citation: Pizova N.V. A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-66-73.

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга остаются одной из ведущих проблем современной ангионеврологии. Проблема сосудистых заболеваний головного мозга актуальна как с медицинской, так и социальной точки зрения. Цереброваскулярные расстройства – наиболее распространенные патологические состояния в неврологической практике [1]. С учетом прогрессирующего старения населения планеты эта проблема обещает оставаться актуальной и в будущем [2, 3].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующее нарушение мозгового кровообращения многоочагового или диффузного характера, возникающее вследствие постепенного накопления ишемических и вторичных дегенеративных изменений в головном мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами. Проявления хронической ишемии мозга в зависимости от стадии процесса могут варьировать от субклинических симптомов до признаков стойкого неврологического дефицита [2, 4, 5]. В клинической картине цереброваскулярных заболеваний ведущую роль, помимо неврологического дефицита, играют прогрессирующие когнитивные нарушения [6].

В 70–80-е гг. прошлого века ведущие ангионеврологи мира, такие как В. Хачинский и др., постулировали, что не может быть структурного повреждения головного мозга без инсульта [7, 8]. Позднее с развитием методов современной нейровизуализации было показано, что длительная неконтролируемая артериальная гипертензия может приводить к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (т. н. лейкоареоз), который в настоящее время рассматривается как нейровизуализационный коррелят ХИМ [8, 9].

В настоящее время показаны основные этиологические факторы ХИМ, среди которых основную роль играют атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания миокарда, сахарный диабет и др. Данные заболевания вызывают нарушение мозгового кровотока с гипоксией вещества мозга и каскадом биохимических процессов, вызывающих диффузные многоочаговые изменения вещества головного мозга, преимущественно по типу церебральной микроангиопатии [3, 10].

Клиническая картина ХИМ включает в себя [11, 12]:

- прогрессирующее нарастание когнитивных нарушений (снижение памяти, внимания, интеллекта);
- постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни;
- постепенное нарастание нарушений координации и ходьбы, склонность к падениям;
- подкорковый синдром (олигобрадикинезия, гипомимия, ахейрокинез, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу);
- различной степени выраженности псевдобульбарный синдром;

- снижение силы в конечностях (легкие парезы при выраженном поражении головного мозга);

- постепенное развитие нарушений контроля функции тазовых органов.

Несмотря на то что больные с ХИМ предпочитают акцентировать внимание преимущественно на субъективных проявлениях (головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость), ядром клинической картины ХИМ следует признать именно когнитивные нарушения (КН), которые в большинстве случаев определяют тяжесть состояния пациентов. Когнитивные функции – это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К таким функциям относятся память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности [13, 14]. Развитие КН связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций.

В отечественной неврологии термин «хроническая ишемия головного мозга» совпадает с термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) и представляет собой хронически протекающее сосудистое заболевание головного мозга с различной степенью нарушений тех или иных его функций [15, 16]. В современной зарубежной литературе выделяют сосудистые когнитивные нарушения (СКН), которые расцениваются как основное проявление ХИМ [17, 18]. Выделяют три стадии ДЭП: I – легкую (соответствует легким СКН), II – умеренную (соответствует умеренным СКН) и III – выраженную (соответствует сосудистой деменции) [16].

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

СКН являются следствием острых или хронических цереброваскулярных процессов, которые приводят к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга, сопровождающихся в последующем нарушением внутримозговых связей [19–21]. Причины и механизмы развития СКН крайне разнообразны [22]. СКН могут возникать в результате нарушения кровотока по магистральным артериям головы, внутричерепным и внутримозговым артериям или вследствие кардио- или артерио-артериальных эмболий. СКН могут быть обусловлены дисбалансом между артериальным притоком и венозным оттоком крови [19–21]. Скорость развития когнитивных нарушений может быть различной. Если когнитивное снижение у пациента является следствием мультиинфарктного поражения головного мозга, то наиболее вероятным вариантом течения будет постепенное или, возможно, ступенчатое нарастание выраженности симптомов. Если когнитивное снижение – результат поражения инсультом т. н. стратегической зоны (тот отдел мозга, который важен для когнитивного функционирования, – таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол головного мозга и лобные доли), то отмечается острое развитие когнитивных нарушений на фоне инсульта или сразу после него.

Другим вариантом развития когнитивных нарушений будет повреждение головного мозга вследствие поражения мелких сосудов, характеризующееся неуклонным прогрессирующим. В клинической картине при данной форме будут преобладать нарушения регуляции и скорости психических процессов: снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложности усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей: апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической афазии, нарушение тазовых функций, феномен противодержания, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлекс [23].

У лиц пожилого возраста СКН могут возникать на фоне церебральной гипоперфузии, при этом механизм их развития связан со снижением частоты сердечных сокращений в ночное время, что особенно выражено у пожилых и старых больных. Схожие изменения могут развиваться в результате избыточной антигипертензивной терапии или невыявленной ортостатической гипотензии. Характерным течением гипоперфузионных СКН является их развитие в ночное время или сразу после сна, когда проснувшийся пациент не сразу может понять, спит он или нет; нередко он возбужден и принимает за реальность увиденный сон. Подобные симптомы длятся несколько часов и затем постепенно исчезают, приводя к последующему развитию или нарастанию выраженности уже имеющихся когнитивных нарушений. Связь инсульта и когнитивных нарушений многообразна и зависит от предыдущего состояния когнитивных функций, сопутствующей патологии, объема и локализации нарушения мозгового кровообращения. После инсульта СКН отмечаются у 30–70% пациентов [24].

Совсем недавно Glogzik L. с колл. показали, что повышение цереброваскулярного риска также ассоциируется со снижением вазореактивности в области гиппокампа и корковых регионов височных долей в ответ на гиперкапнию. Опираясь на то, что гиппокамп чувствителен к ишемии и является мишенью нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера, авторы предложили, что существует взаимосвязь васкулярной патологии с развитием нейродегенеративного процесса альцгеймеровского характера [25]. Корреляция сосудистых факторов риска со снижением сосудистой реактивности является свидетельством эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению функциональной гиперемии уже только при наличии сосудистых факторов риска, еще при отсутствии цереброваскулярного заболевания [26].

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Однако необходимо отметить, что в клинической практике под диагнозом «ХИМ» могут быть представлены другие неврологические или психические заболевания. Нередко бывают и ситуации, когда данное состояние не диагностируется не только при его начальных прояв-

лениях, но и при наличии выраженных клинических симптомов ХИМ (ДЭ) [16]. Согласно современным критериям, диагноз основывается на следующих признаках (А, В плюс один из поддерживающих критериев – Б или Г) [16]:

- А. Наличие когнитивных нарушений неамнестического характера: острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение ≥ 6 мес. со слов пациента или его родственников (окружения); нарушения когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования.
- Б. Признаки сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ или КТ: перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз.
- В. Отсутствие клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных, свидетельствующих о других неврологических заболеваниях.
- Г. Сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических артерий.

Диагноз «ХИМ» (ДЭП и СКН) основывается на клинических, неврологических и нейропсихологических данных, результатах магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Учитывая, что на начальных стадиях КН могут быть неочевидными при рутинном сборе жалоб и анамнеза, используются методики нейропсихологического тестирования: краткая шкала оценки психического статуса, монреальская шкала когнитивных функций, тест Мини – Ког, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест слежения, тест вербальных ассоциаций, тест рисования часов, тест повторения цифр в прямом и обратном порядке, символно-цифровой тест и др. [27–32].

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лечение пациентов с ХИМ должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов и направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Основное значение имеет профилактика инсульта, поэтому необходима коррекция факторов риска его развития (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний [33]. В современных условиях существующие рекомендации по лечению КН могут использоваться только в стадии деменции с применением антихолинэстеразных средств и антагонистов NMDA-рецепторов. Однако для предотвращения прогрессирования заболевания уже на самых ранних стадиях ХИМ (ДЭП) должны назначаться вазоактивные и нейропротективные препараты, чтобы как можно раньше предупредить развитие социальной, бытовой и трудовой дезадаптации пациентов данной категории (*рис.*).

Нейропротекция – это любая стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует или замедляет повреждение ткани мозга, а также способствует восста-

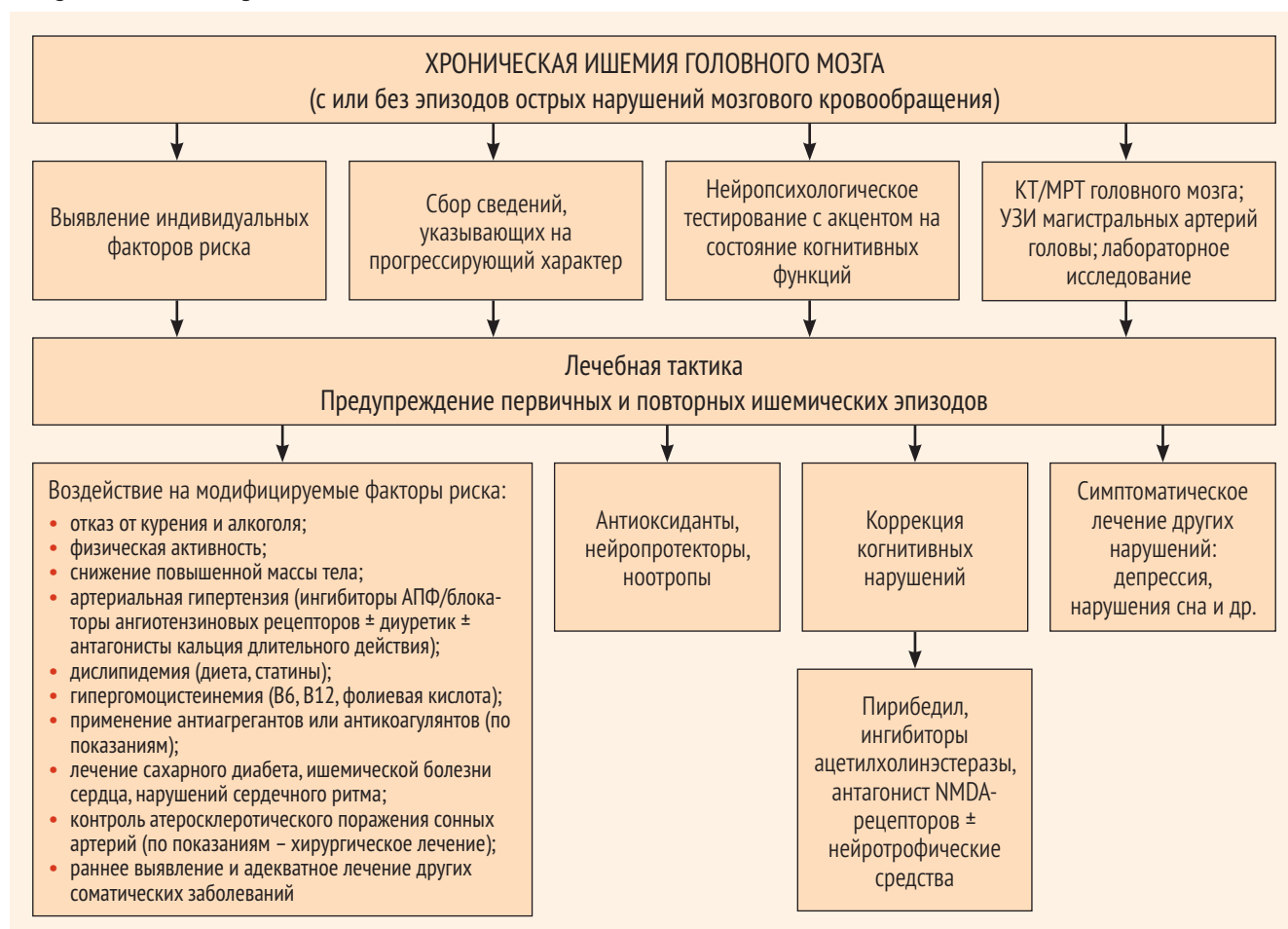
новлению нейронов и их окружения [34]. Считается, что применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в головном мозге, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, может иметь существенное значение в лечебной тактике [35, 36]. Улучшение кровообращения в системе мелких мозговых сосудов может быть обеспечено также с помощью препаратов, восстанавливающих функцию эндотелия: ингибиторов АПФ с высокой тканевой специфичностью, например периндоприла, статинов, средств, улучшающих микроциркуляцию, например пентоксифиллина, а также мерами, направленными на уменьшение вязкости крови (прекращение курения, коррекция дислипидемии или гиперфибриногенемии) [26, 37].

С позиции доказательной медицины одним из наиболее перспективных нейропротекторов является цитиколин [38]. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, или CDP-холин) является естественным эндогенным соединением, первоначально определенным Кеннеди в 1956 г. в качестве ключевого соединения в биосинтезе фосфатидилхолина [39]. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) – это органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. Существует такое понятие, как

эндогенный и экзогенный цитиколин. Эндогенное образование цитиколина является этапом синтеза из холина фосфатидилхолина. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина. Повреждение клеточных мембран и нарушение метаболизма фосфолипидов играют важную роль в патофизиологии церебральной ишемии. Похоже, что важным компонентом нейропротективного потенциала цитиколина является его способность улучшать синтез фосфатидилхолина в поврежденной ткани мозга [40, 41].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский систематический обзор на основании анализа 14 клинических исследований с участием 1 336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения – 3 мес. В данном обзоре отмечено, что цитиколин обеспечивает статистически достоверное умеренное, но стабильное улучшение памяти, способствует уменьшению выраженности поведенческих нарушений у пациентов с когнитивными нарушениями вследствие цереброваскулярных заболеваний, по

- **Рисунок.** Алгоритм лечения хронической ишемии головного мозга
- **Figure.** Treatment algorithm of chronic cerebral ischemia



крайней мере в краткосрочной и среднесрочной перспективе [42]. В целом ряде плацебо-контролируемых исследований выявлено улучшение когнитивных функций на фоне применения цитиколина у больных с сосудистой патологией головного мозга. Так, Fioravanti и соавт. при наблюдении 33 больных с сосудистой деменцией, принимавших цитиколин в дозе 1 г/сут внутривенно в течение 28 дней, отметили значительное улучшение когнитивных функций, прежде всего внимания [42].

Одним из препаратов, содержащих цитиколин, на российском рынке является Нейпилепт®, выпускаемый в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения и раствора для приема внутрь. Показаниями к применению препарата Нейпилепт® (среди прочих) являются когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга¹. В недавно завершившемся исследовании отмечена эффективность и безопасность его пероральной формы у 128 пациентов с когнитивными нарушениями (РКИ №145 от 26.03.2015) [43].

К другим лекарственным средствам, влияющим на процессы энергетического обмена, и прежде всего в митохондриях, – основных «энергогенераторах» клеток, относятся препараты, получившие название «биоэнергетики», или «регуляторы энергетического обмена» (РЭО) [44]. Хорошо известно, что нарушения энергетики клеточных структур непосредственно определяют механизмы развития оксидативного стресса, мембранной деструкции, нарушений рецептор-эффекторных реакций в нейромедиаторных системах, ослабление нейротрофических и нейропластических процессов и т.д. Поэтому препараты данной группы потенциально способны не только повышать энергообеспечение нейронов, но и оказывать комплексное цитопротекторное действие. Одним из наиболее перспективных химических соединений являются соли янтарной кислоты.

Янтарная кислота – один из важнейших компонентов естественных биохимических процессов в мозге, которая играет ведущую роль в реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), обеспечивая тем самым полноценную биоэнергетику нейронов. В частности, она быстро повышает уровень макроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и восстановленных митохондриальных никотинамидадениндинуклеотидов, ускоряет оборот в клетке восстановительных синтетаз, поддерживает физиологические параметры транспорта кальция [45]. При этом энергетическая мощность процесса синтеза АТФ при окислении янтарной кислоты существенно выше, чем при окислении любого другого субстрата. Кроме того, фермент сукцинатдегидрогеназа является важнейшим компонентом физиологической антиоксидантной системы организма, а янтарная кислота – антиоксидантом направленного митохондриального действия. Оптимальным вариантом фармакологического воздействия в данных условиях становится применение солей янтарной кислоты, и в частности этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) [46, 47].

ЭМГПС – средство, во многих отношениях отличающееся от классических нейропротекторов. Его уникальность определяется воздействием на три основных механизма развития клинической картины при ХИМ: нейрометаболический, мембраностабилизирующий и нейромедиаторный. ЭМГПС легко проникает через гематоэнцефалический барьер и, обладая специфической тропностью к тканям и структурам мозга, эффективно восполняет дефицит эндогенной янтарной кислоты в условиях хронической ишемии, включаясь во все реакции энергообеспечения нейронов. ЭМГПС в условиях ишемии реализует прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ [45, 48]. Также ЭМГПС оказывает влияние на конформационное состояние белковых макромолекул синаптических мембран и обладает неспецифическим модулирующим эффектом в отношении различных нейромедиаторных систем. Так, ЭМГПС повышает сродство ГАМК-рецепторов к ГАМК, активирует дофамин- и холинергические процессы и ослабляет глутаматную эксайтотоксичность [45, 49]. В клинической практике отмечена высокая эффективность ЭМГПС при различных формах ХИМ (ДЭП и СКН) [50–52]. Одним из препаратов ЭМГПС на фармацевтическом рынке России является Нейрокс®, который выпускается в ампулах для парентерального введения и в таблетированных формах².

В одном из последних исследований была продемонстрирована эффективность комбинации цитиколина (Нейпилепт®) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (Нейрокс®) у 40 больных (18 мужчин и 22 женщины в возрасте от 54 до 72 лет) с ХИМ. Результаты комбинированного применения Нейрокса и Нейпилепта показали синергизм антиоксидантного и мембранопротективного действия за счет различных точек приложения препаратов при ишемии [53].

Э.Ю. Соловьева и соавт. [54] по результатам собственных наблюдений и исследований отметили эффективность и целесообразность совместного применения препаратов Нейрокс® и Нейпилепт® в лечении больных с синдромом умеренных когнитивных расстройств на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения, обусловленной артериальной гипертензией. В зависимости от степени выраженности симптомов ХИМ были предложены три схемы терапии. Если к врачу общей практики обращается пациент с артериальной гипертензией, который пока не предъявляет активных жалоб на снижение памяти, внимания, восприятия и мышления (I стадия ХИМ), то с профилактической целью рекомендуется проводить поддерживающие нейропротективные курсы 4-недельной терапии 1–2 раза в год. Рекомендуемый курс: 2 недели (Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 1000 мг (10 мл) + Нейрокс® 100 мг 2 раза в сутки в/м) + 2 недели (Нейпилепт®, раствор для приема внутрь 500 мг (5 мл) + Нейрокс® 125 мг 2 раза в сутки). Пациентам

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

² https://medi.ru/instrukciya/nejroks_5742.

со II стадией ХИМ целесообразно рекомендовать 3-месячный курс терапии пероральными формами препаратов. Рекомендуемый курс: Нейпилепт® , раствор для приема внутрь 1000 мг (10 мл) + Нейрокс®, таблетки 250 мг (2 таблетки), дважды в день в течение трех месяцев. Пациенту с III 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 мг (10 мл) + Нейрокс 125 мг 2 раза в сутки) [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития медицины своевременная диагностика хронических цереброваскулярных заболеваний является важной проблемой. Необходимо учитывать, что требуется более углубленное дообследование лиц, особенно пожилого возраста, которые на приеме в поликлинике предъявляют жалобы на головную боль, головокружение, шум в ушах, быструю

утомляемость. Также особого внимания заслуживают те пациенты, у которых выявлены атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, сахарный диабет. Данной категории пациентов желательнее периодически проводить нейропсихологическое тестирование с применением таких методик, как монреальская шкала когнитивных функций, тест Мини – Ког. Проведение динамического нейропсихологического тестирования позволит на ранних этапах выявить когнитивные нарушения. В лечении пациентов с ХИМ требуется индивидуальный подход с учетом патогенетических факторов. Оно должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного мозга. Следует отметить, что основными направлениями ведения данных больных являются купирование развившегося патологического процесса, проведение профилактических мер с целью предупреждения прогрессирования заболевания и снижение выраженности когнитивных расстройств и неврологического дефицита.



Поступила / Received 13.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2020

Принята в печать / Accepted 29.03.2020

Список литературы

1. Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):83–89. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-83-89.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. (ред.). *Неврология. Национальное руководство. Краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 688 с. Режим доступа: <https://vrachirf.ru/storage/7b/da/77/de/e9/76/4a/ad/4bd3-f6593c-6116cd.pdf>.
3. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. *Хроническая цереброваскулярная недостаточность*. М.: Медицина; 2019. 190 с.
4. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004;63(7):1181–1186. doi: 10.1212/01.wnl.0000140291.86406.d1.
5. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reissberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
6. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С. и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32–36. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
7. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J., Lorentz L., Looi J.C., Wen W., Zagami A.S. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004;23;62(6):912–919. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b.
8. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S., Feldman H., Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35(4):1010–1017. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. *Нарушения памяти*. М.: ГЭОТАР-Мед; 2003. 158 с.
10. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(35):61–67. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
11. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Шучалин О.Г. и соавт. Алгоритм терапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией в общей врачебной практике. *PMJ*. 2009;(20):1320–1324. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Algoritm_terapii_discirkulyatornoy_encefalopatii_u_bolnyh_s_arterialnoy_gipertenziei_v_obschey_vrachebnoy_praktike/.
12. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. *Сосудистые заболевания головного мозга*. М.: Миклош; 2006. 192 с.
13. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга*. 2-е доп. изд. М.: Изд-во МГУ; 1969. 504 с.
14. Larrabee G.J., Crook T.M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr*. 1994;6(1):95–104. doi: 10.1017/s1041610294001665.
15. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985;(9):1281–1288.
16. Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
17. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):361–373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.
18. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. 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.
19. Левин О.С. *Когнитивные нарушения в практике невролога*. М.; 2006.
20. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17288456>.
21. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–442. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
22. Пизова Н.В. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):78–83. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2460.
23. Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-62-68.
24. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):74–79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
25. Glodzik L., Rusinek H., Brys M., Tsui W.H., Switalski R., Mosconi L. et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):671–679. doi: 10.1038/jcbfm.2010.145.
26. Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет*. 2019;(6):154–159. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
27. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621–1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621.
30. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271–276. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
31. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M., Lawlor B.A., Gundersheimer J., Newhouse P.A., Grafman J.H. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(8):725–729. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x.
32. Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychol.* 1945;19(1):87–95. doi: 10.1080/00223980.1945.9917223.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083.
34. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia. Synoptic overview. *Stroke.* 2009;40(3_suppl_1):111–114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
35. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга.* М.: Медицина; 2001. 327 с.
36. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ.* 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
37. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Медицинский алфавит.* 2019;4(35):28–33. doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33.
38. Пирадов М.А., Танахан М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;9(3):10–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25435162>.
39. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanolamine, and related compounds. *J Biol Chem.* 1956;222(1):185–191. Available at: <https://www.jbc.org/content/222/1/185.long>.
40. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
41. García-Cobos R., Frank-García A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: Vascular and degenerative. *J Neurol. Sci.* 2010;299(1–2):188–192. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.027.
42. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
43. Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы. *РМЖ.* 2018;(7):4–8. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sindrom_nedostatochnosti_krovotoka_varteriyah_vertebrobazilyarnoy_sistemy/.
44. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2009;72(4):61–64. doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-61-64.
45. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(12):86–90. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
46. Афанасьев В.В., Румянцев С.А., Ступин В.А. и др. Комплексная нейроцитопротекция в аспекте фармакодинамики. *Журнал Неврологии им. Б.М. Маньковского.* 2017;5(3–4):13–27. Режим доступа: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/article/view/69>.
47. Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. *Therapia.* 2008;(2):53–56.
48. Лянг О.В., Кочетов А.Г. Применение мексидола при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(12):126–129. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-729820131223/annotation>.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Александрова О.П., Пронин А.В., Гоголева И.В., Хаспеков Л.Г. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(12):71–77. doi: 10.17116/jnevro201711712171-77.
50. Румянцев С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;4(2):28–31. Режим доступа: https://mexido.ru/files/2011_4_.pdf.
51. Майорова Н.Г., Павлов В.А. Клинический опыт применения нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(1):71–74. doi: 10.14412/2074-2711-2011-138.
52. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(10):97–107. doi: 10.17116/jnevro201811810197.
53. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(11):78–85. doi: 10.17116/jnevro201611611178-85.
54. 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.

References

1. Pizova N.V. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):83–89. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-83-89.
2. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. (ed). *Neurology. National Guide. Brief edition.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://vrachirf.ru/storage/7b/da/77/de/e9/76/4a/ad/4bd3-f6593c-6116cd.pdf>.
3. Gusev E.I., Chukanova E.I., Chukanova A.S. *Chronic cerebrovascular insufficiency.* Moscow: Meditsina; 2019. 190 p. (In Russ.)
4. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad L., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology.* 2004;63(7):1181–1186. doi: 10.1212/01.wnl.0000140291.86406.d1.
5. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology.* 2003;2(2):89–98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
6. Voskresenskaya O.N., Zakharova N.B., Tarasova Yu.S. et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):32–36. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
7. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J., Lorentz L., Looi J.C., Wen W., Zagami A.S. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology.* 2004;23;62(6):912–919. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b.
8. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S., Feldman H., Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2004;35(4):1010–1017. doi: 10.1161/01.STR.0000120731.88236.33.
9. Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Memory violations.* Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 158 p.
10. Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (discirculatory encephalopathy). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(35):61–67. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-61-67.
11. Dadasheva M.N., Podrezova L.A., Shuchalin O.G. et al. Algorithm of therapy of distirkyulatoryny encephalopathy at patients with arterial hypertension in the general medical practice. *RMGH = RMI.* 2009;(20):1320–1324. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Algoritm_terapii_distirkyulatorynoy_encefalopatii_u_bolnyh_s_arterialnoy_gipertenziei_v_obschey_vrachebnoy_praktike/
12. Kadykov A.S., SHakhparonova N.V. *Brain vascular diseases.* Moscow: Miklosh; 2006. 192 p.
13. Luriya A.R. *The highest cortical functions of the person and their violation at local damages of a brain.* 2nd ed. Moscow: Izd-vo MGU; 1969. 504 p. (In Russ.)
14. Larrabee G.J., Crook T.M. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr.* 1994;6(1):95–104. doi: 10.1017/s1041610294001663.
15. Schmidt E.V. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1985;(9):1281–1288. (In Russ.)
16. Parfenov V.A. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
17. Levine D.A., Langa K.M. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics.* 2011;8(3):361–373. doi: 10.1007/s13311-011-0047-z.

18. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. 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.
19. Levin O.S. *Cognitive violations in practice of the neurologist*. Moscow; 2006.
20. Cherdak M.A., Parfenov V.A. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal = The Neurological Journal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17288456>.
21. Palmer K., Wang H.X., Bäckman L., Winblad B., Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–442. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436.
22. Pizova N.V. Outpatient management after severe stroke with dementia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(4):78–83. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2460.
23. Dainikova E., Pizova N. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(25):62–68. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-25-62-68.
24. Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;1(1):74–79. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
25. Glodzik L., Rusinek H., Brys M., Tsui W.H., Switalski R., Mosconi L. et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):671–679. doi: 10.1038/jcbfm.2010.145.
26. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;6(1):154–159. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
27. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–1626. doi: 10.1212/WNL.55.11.1621.
30. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271–276. doi: 10.2466/pms.1958.8.3.271.
31. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M., Lawlor B.A., Gundersheimer J., Newhouse P.A., Grafman J.H. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(8):725–729. doi: 10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x.
32. Wechsler D.A. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychol*. 1945;19(1):87–95. doi: 10.1080/00223980.1945.9917223.
33. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi: 10.1159/000131083.
34. Ginsberg M.D. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia. Synoptic overview. *Stroke*. 2009;40(3_suppl_1):S111–S114. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
35. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Cerebral ischemia*. Moscow: Medicine; 2001. 327 p.
36. Kaduszkiewicz H., Zimmermann T., Beck-Bornholdt H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321–327. doi: 10.1136/bmj.331.7512.321.
37. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Medical Alphabet*. 2019;4(35):28–33. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33.
38. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Neuroprotection in cerebrovascular diseases: is it the search for life on Mars or a promising trend of treatment? Part 2. Chronic cerebrovascular diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2015;9(3):10–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25435162>.
39. Kennedy E.P. The synthesis of cytidine diphosphate choline, cytidine diphosphate ethanalamine, and related compounds. *J Biol Chem*. 1956;222(1):185–191. Available at: <https://jbc.org/content/222/1/185.long>.
40. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2002;70(2):133–139. doi: 10.1002/jnr.10403.
41. García-Cobos R., Frank-García A., Gutiérrez-Fernández M., Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: Vascular and degenerative. *J Neurol Sci*. 2010;299(1–2):188–192. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.027.
42. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDPcholine) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
43. Maximova M.Yu., Piradov M.A. Syndrome of insufficiency of blood flow in arteries of vertebrobasilar system. *RMGH = RMI*. 2018;(7):4–8. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sindrom_nedostat-ochnosti_krovotoka_varteriyah_vertetobazilyarnoy_sistemy/
44. Khazanov V.A. Pharmacological regulation of energy metabolism. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009;7(4):61–64. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-4-61-64.
45. Voronina T.A. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/12/031997-729820121215>.
46. Afanasiev V.V., Rumiantseva S.A., Stupin V.A. et al. Complex neurocytoprotection in the aspect of pharmacodynamics. *Zhurnal Neurologii im. B.M. Man'kov's kogo = The Journal of Neuroscience*. 2017;5(3–4):13–27. (In Russ.) Available at: <https://neuroscience.com.ua/index.php/journal/article/view/69>.
47. Burchinskiy S.G. Neuroprotection as a complex pharmacotherapeutic and pharmacoprophylactic strategy. *Therapia*. 2008;(2):53–56.
48. Liang O.V., Kochetov A.G. The use of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(12):126–129. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2013/12/031997-729820131223/annotation>.
49. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V., Alexandrova O.P., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Haspekov L.G. A study of the neuroprotective effect of mexidol on the cell model of glutamate stress. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(12):71–77. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711712171-77.
50. Rummyantseva S.A., Fedin A.I., Sokhova O.N. Antioxidant therapy of ischemic brain lesions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;(4 вып. 2):28–31. (In Russ.) Available at: https://mexidol.ru/files/2011_4_...pdf
51. Mayorova N.G., Pavlov V.A. Clinical experience with Neurox used in patients with cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):71–74. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2011-138.
52. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Stakhovskaya L.V., Pepelyaev E.G., Semenov V.A., Nazarenko A.G. Experience with mexidol in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(10):97–107. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811810197.
53. Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A. The individual and combined antioxidant effects of citicoline and ethylmethylhydroxypyridini succinas. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):78–85. doi: 10.17116/jnevro20161161178-85.
54. 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.

Информация об авторе:

Пизова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

Information about the author:

Nataliya V. Pizova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Yaroslavl State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru