

Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии

Н.В. Пизова, <http://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Резюме

Проблема церебральной сосудистой патологии является одной из наиболее социально значимых в современном мире, и Россия не является исключением. Цереброваскулярные заболевания отличаются широкой распространенностью, высокой частотой смертности и инвалидизации. Они имеют огромную значимость с точки зрения здоровья не только каждого отдельного человека, но и нации в целом. Острые или хронические нарушения мозгового кровообращения закономерно возникают при атеросклерозе магистральных артерий головы, гипертонической болезни, других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Данные факторы вызывают патологию крупных и мелких церебральных сосудов, приводя к хронической ишемии головного мозга и (или) острым нарушениям мозгового кровообращения с повреждением различных структур головного мозга. Когнитивные расстройства, вероятно, являются самым частым проявлением сосудистой мозговой недостаточности. Выраженность когнитивных нарушений может значительно варьировать в зависимости от стадии процесса и тяжести основного сосудистого заболевания – от легких когнитивных нарушений до деменции. Сосудистые когнитивные нарушения могут быть вызваны несколькими механизмами. Болезнь мелких сосудов является одним из патологических состояний, которые вызывают развитие когнитивных нарушений и деменции. Другими проявлениями сосудистых нарушений кровообращения головного мозга может быть мультиинфарктная, гипоперфузионная, геморрагическая, наследственная, смешанная деменция. Текущие стратегии ведения пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями и деменцией включают симптоматическое лечение, управление факторами риска и немедикаментозные подходы, направленные на предотвращение их прогрессирования.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, мозговой резерв, лечение

Для цитирования: Пизова Н.В. Цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения: подходы к терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(21):54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches

Nataliia V. Pizova, <http://orcid.org/0000-0002-7465-0677>, pizova@yandex.ru

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

Abstract

The issue of cerebral vascular pathology is one of the most important social problems in the modern world, and Russia is no exception. Cerebrovascular diseases are distinguished by high prevalence, mortality and disability rates. They are of great importance from a health perspective of not only each individual, but total nation. Acute or chronic disorders of cerebral circulation naturally results from atherosclerosis of the major arteries of the head, hypertensive disease, and other cardiovascular diseases. These factors cause pathology of large and small cerebral vessels, which leads to chronic cerebral ischemia and (or) acute cerebrovascular accident with damage to various brain structures. Cognitive impairment is probably the most common presentation of cerebrovascular insufficiency. The severity of cognitive impairment can vary significantly depending on the stage of the condition and the severity of the underlying vascular disease - from mild cognitive impairment to dementia. Vascular cognitive impairment can be caused by several mechanisms. Small vessel ischemic disease is one of the pathological conditions that cause the development of cognitive impairment and dementia. Other presentations of cerebrovascular disorders can include multi-infarction, hypoperfusion, hemorrhagic, hereditary and mixed dementia. Current strategies for the management of patients with vascular cognitive impairment and dementia include symptomatic treatment, risk factor management, and non-pharmacological approaches aimed at preventing their progression.

Keywords: cerebrovascular disease, vascular cognitive impairment, vascular dementia, brain reserve, treatment

For citation: Pizova N.V. Cerebrovascular diseases and cognitive impairment: therapy approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-54-61>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одними из распространенных патологических состояний в неврологической практике и ведущей причиной серьезной длительной нетрудоспособности [1]. Сердечно-сосудистые заболевания и ЦВЗ, от которых ежегодно умирают 17,9 млн и 2 млн человек соответственно, являются основной причиной смерти во всем мире [2, 3]. При наличии ЦВЗ наблюдается высокий уровень инвалидности в результате развития инсульта, когнитивных нарушений (КН) и деменции [4–6].

ЦВЗ возникают вследствие атеросклероза артерий головного мозга, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и других заболеваний сердечно-сосудистой системы и нередко ассоциируются с КН [7, 8]. Термин «сосудистые КН» (СКН) впервые был предложен P. Sachdev в 1999 г. [9] для описания когнитивного дефицита сосудистого происхождения, а затем использован J. O'Brien et al. [10] для обозначения всех форм КН – от легкой до тяжелой степени, связанных с ЦВЗ и предположительно вызванных ими. Сосудистые факторы риска влияют на состояние головного мозга, вызывая клинически бессимптомное заболевание или явный инсульт, что в последующем приводит к когнитивной дисфункции [11, 12], депрессии [13, 14] и физической слабости [15, 16]. По данным R. Oluombo et al., будет возрастать частота таких факторов риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром [17]. Данные факторы вызывают патологию крупных и мелких церебральных сосудов, приводя к хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и (или) острым нарушениям мозгового кровообращения с повреждением функционально значимых зон коры мозга, подкоркового белого вещества, базальных ганглиев, мозгового ствола и развитию легких и умеренных КН.

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

СКН могут быть вызваны несколькими причинами. O'Brien et al. [10] предложили следующие подтипы СКН: мультиинфарктная деменция, деменция при поражении мелких сосудов, деменция стратегического инфаркта, гипоперфузионная, геморрагическая, наследственная, сосудистая и смешанная деменция. Для обозначения различных механизмов сосудистой деменции, включая как крупные, так и мелкие сосуды, используются различные термины (таблица) [18].

Мультиинфарктная деменция была первоначально концептуализирована V. Hachinski et al. как состояние, при котором множественные кортикальные инфаркты разного размера и локализации приводят к КН [19]. КН развиваются в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Эта форма СКН диагностируется в случаях крупноочаговых (так называемых территориальных) инфарктов головного мозга корково-подкорковой локализации. Наиболее частой причиной мультиинфарктных СКН является тромбоз или эмбо-

лия крупных церебральных сосудов. КН при мультиинфарктном состоянии развиваются при вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, а также при суммарном накоплении достаточно больших объемов повреждения головного мозга. Деменция с высокой долей вероятности развивается при поражении более 50 мл мозгового вещества, а при поражении стратегических для когнитивных процессов зон – и при значительно меньшем объеме. Течение этого варианта СКН характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами значительного ухудшения, которые связаны с инсультами или клинически неинсультными формами церебральной дисциркуляции.

КН вследствие стратегических инфарктов головного мозга развиваются в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегической для когнитивной деятельности зоне. Около 15% связано с окклюзией экстракраниальных артерий [20]. Наиболее часто КН развиваются при поражении зрительных бугров, полосатых тел, гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария. При этом КН и другие нервно-психические нарушения появляются внезапно, а затем сохраняются либо частично или полностью регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах. Крупные инсульты идентифицируются с помощью визуализации на компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и могут клинически развиваться как сосудистая или смешанная деменция [21].

● **Таблица.** Терминология сосудистой деменции [18]

● **Table.** Vascular dementia terminology [18]

Терминология	Причина
Болезнь мелких сосудов / болезнь Бинсвангера	Подкорковые инфаркты (артериальная гипертензия / сосудистая деменция)
Мультиинфарктная деменция	Кортикальный инфаркт, окклюзия крупной артерии (атеротромботическая или кардиоэмболическая)
Инфаркт стратегической зоны	Инфаркт в области таламуса, хвостом ядра, гиппокампе и колоне внутренней капсулы
Гипоперфузионная деменция	Ортостатическая гипотензия и колебания артериального давления
Смешанная деменция	Сосудистое заболевание наряду с болезнью Альцгеймера или деменцией с тельцами Леви
Геморрагический инсульт	Микрорывы, церебральная амилоидная ангиопатия
Наследственная сосудистая деменция	ЦАДАСИЛ (мутация гена <i>NOTCH3</i>) и ЦАРАСИЛ
Сосудистая деменция / сосудистые когнитивные нарушения / постинсультная деменция	Все вышеперечисленные причины

Примечание. ЦАДАСИЛ (CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией; ЦАРАСИЛ (CARASIL, Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

КН вследствие геморрагического инсульта схожи с вышеописанным вариантом, но развиваются вследствие произошедшего кровоизлияния. Сообщается, что нейропсихологические последствия геморрагического инсульта менее точно установлены, при этом несколько доменов идентифицированы с точки зрения возможных проявлений [22]. Р. Corraini et al. [23] изучали долгосрочный риск развития деменции после ишемического и геморрагического инсульта. Они сообщили, что 30-летний абсолютный риск деменции составляет 11,5%. Отношение рисков деменции после любого типа инсульта составило 1,80, после ишемического инсульта – 1,72, после внутримозгового кровоизлияния (ВМК) – 2,70 и после субарахноидального кровоизлияния – 2,74. Таким образом, особенно высокий риск выявлялся после геморрагического инсульта. Также авторы отметили, что более молодые пациенты подвергались более высокому риску постинсультной деменции, чем пожилые. В проспективном исследовании спонтанного ВМК частота развития КН составила 14,2% в течение одного года после инсульта и выросла до 28,3% через 4 года [24]. A. Biffi et al. рассмотрели факторы риска, связанные с ранним и поздним началом деменции после ВМК с шестимесячным пороговым значением. Ранняя деменция была связана с размером гематомы и лобарной локализацией, в то время как уровень образования, расстройство настроения и гипоинтенсивность белого вещества при нейровизуализации головного мозга были связаны с более поздним началом деменции [25].

Болезнь мелких сосудов (БМС) является причиной 45% деменций, около 20% всех инсультов (из них 25% – лакунарные), а 20% всех ишемических инсультов являются инвалидизирующими [26]. Отличительными признаками БМС на МРТ головного мозга являются гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [27]. Существует корреляция между гиперинтенсивностью белого вещества и прогрессирующим снижением когнитивных функций [28–30]. По данным исследований, БМС, включая микроинфаркты и лакунарные инфаркты, является важным фактором чистой сосудистой деменции [31, 32].

Наиболее распространенным патогенетическим вариантом СКН является подкорковый. Его причиной чаще всего является артериальная гипертензия или другие заболевания, приводящие к формированию микроангиопатии. При этом в наибольшей степени страдают конечные сосуды малого калибра, кровоснабжающие в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. S.D. Makin et al. сообщили, что до 30% пациентов с лакунарным инфарктом развивают КН в течение 4 лет после события [33]. Нарушения могут включать трудности с исполнительной функцией, вниманием и скоростью психомоторных реакций, хотя могут быть вовлечены и другие области [34]. Сообщается, что лакунарные инфаркты серого вещества являются независимыми предикторами снижения когнитивных функций у пожилых людей [35].

ЦМК представляют собой небольшие очаги острых, подострых или хронических микрокровоизлияний [36]

и являются еще одним биомаркером церебральной БМС. Они лучше всего обнаруживаются с помощью методов МРТ, чувствительных к отложениям железа, таких как T2*-взвешенное изображение [37]. ЦМК наблюдаются у 68% пациентов со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями и у 40% пациентов с ишемическим инсультом [38]. Большое количество выявленных ЦМК связано с повышенным риском когнитивного дефицита, включая деменцию [39].

Церебральная амилоидная ангиопатия может быть фактором риска геморрагического инсульта, она также связана с КН даже при отсутствии клинического кровоизлияния. Церебральная амилоидная ангиопатия связана с нарушением эпизодической памяти и снижением скорости восприятия [40]. В Гонолулу-азиатском исследовании старения у пациентов с болезнью Альцгеймера с сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией когнитивные функции были хуже, чем у пациентов без нее [41].

Несколько генетических нарушений связаны с развитием СКН. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) представляет собой генетическое заболевание мелких сосудов головного мозга, вызванное мутациями в гене *NOTCH3* [42], и характеризуется мигренью, рецидивирующими инфарктами мелких сосудов и прогрессирующей деменцией [43].

КН вследствие гипоперфузии головного мозга развиваются в результате нарушений системной гемодинамики, когда уменьшается церебральная перфузия. Причиной острой гипоперфузии головного мозга могут стать острая сердечная недостаточность, уменьшение объема циркулирующей крови, выраженное и длительное понижение артериального давления и т. д. В этих случаях формируются множественные инфаркты мозга на границах между сосудистыми бассейнами – так называемые водораздельные зоны, зоны смежного кровоснабжения, терминальные зоны. СКН вследствие церебральной гипоперфузии характеризуются острым развитием КН, качественные особенности и тяжесть которых зависят от локализации и степени поражения головного мозга.

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

КН являются одними из клинических проявлений различных по происхождению приобретенных энцефалопатий. В этом случае КН часто носят потенциально обратимый характер и при своевременной диагностике и правильно подобранном лечении частично или полностью регрессируют. Наиболее часто в клинической практике встречаются сосудистые энцефалопатии, происхождение которых связано с хроническими нарушениями в кровоснабжении головного мозга. Под дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) принято понимать хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, характеризующуюся развитием многоочагового или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [44, 45]. В настоящее время диагноз ДЭП или ХИГМ остается одним из самых распространенных в отечественной

практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз ДЭП или ХИГМ, но выделяются сосудистые когнитивные расстройства, которые расцениваются как основное проявление хронической цереброваскулярной патологии [46].

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериолосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). Важными дополнительными факторами повреждения мозга являются: изменение реологии и свертываемости крови (например, вследствие полицитемии, тромбоцитоза, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии и т.д.), нарушение венозного оттока, апноэ во сне, вызывающие гипоксемию, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет и метаболический синдром [47].

Для клинической картины ДЭП характерно [48]:

1) прогрессирующее нарастание КН (снижение памяти, внимания, интеллекта), достигающих на последних этапах уровня деменции, которая проявляется сочетанием выраженных нарушений когнитивных функций, личностными изменениями со значительным затруднением обычной социальной активности и невозможности продолжать работу;

2) постепенное нарастание эмоционального оскудения, потеря интереса к жизни;

3) постепенное нарастание нарушений координации и ходьбы, дестабилизация темпа и ритма движений, склонность к падениям; в выраженных случаях ходьба становится невозможной, несмотря на отсутствие парезов;

4) подкорковый синдром: олигобрадикинезия, гипомимия, ахейрокинез, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу (по типу синдрома паркинсонизма);

5) различная выраженность псевдобульбарного синдрома: дизартрия, дисфагия, насильственный смех и плач, симптомы орального автоматизма;

6) снижение силы в конечностях, легкие парезы при выраженном поражении головного мозга;

7) постепенное появление нарушений контроля функции тазовых органов.

Хотя пациенты с ДЭП предпочитают акцентировать внимание на таких субъективных проявлениях, как головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость, именно КН следует признать ядром клинической картины ДЭП, которое в большинстве случаев определяет тяжесть состояния пациентов.

Выделяют три стадии ДЭП:

- I – легкую, или умеренную (компенсация);
- II – выраженную (субкомпенсация);
- III – резко выраженную (декомпенсация) [46].

Выделение стадий ДЭП было предложено сравнительно давно [46], и наиболее детальное описание оно получило в работах Е.В. Шмидта и др. (1976, 1985), которые считали основой I стадии триаду симптомов: расстройства памяти, головную боль и головокружение и называли ее «умеренно выраженная энцефалопатия». Они отмечали и неврозоподобные нарушения – чувство неудовлетворенности ночным сном, раздражительность, эмоциональную неустойчи-

вость, слезливость. Подчеркивалось, что описанные симптомы появляются лишь при повышении функциональной активности мозга, для них характерна нестойкость и значительные колебания в состоянии пациентов в зависимости от ряда условий (переутомление, стресс и др.). Расстройства памяти носят легкий характер, существенно не влияя на профессиональную и социальную адаптацию пациента, преобладают субъективные симптомы в виде жалоб на повышенную утомляемость, снижение концентрации и истощаемость внимания, что мешает усвоению нового материала. В качестве возможных симптомов отмечались нарушение сна, подавленное и пониженное настроение, при неврологическом обследовании – асимметрия рефлексов, легкое нарушение координаторных проб.

Вторую (II) стадию ДЭП оценивали как выраженную, при которой нарастает степень эмоциональных нарушений и КН, нарушается способность к абстрагированию, снижаются ассоциативные процессы, критичное отношение к своему состоянию. Отмечалась возможность усиления головной боли, шума в ушах, головокружения, появления дизартрии, рефлексов орального автоматизма, нарушений координации и зрения, существенного снижения работоспособности.

Третью (III) стадию ДЭП оценивали как резко выраженную, при которой тяжело страдают память и интеллект (развитие деменции), часто возникают психические расстройства, парезы, мозжечковые нарушения. Головная боль и шум в ушах могут нарастать, но часть пациентов не предъявляет таких жалоб. На этой стадии часто наблюдаются выраженный псевдобульбарный синдром, паркинсонизм, нарушения функции тазовых органов. В целом клиническая картина III стадии ДЭП представлена сосудистой деменцией, которая проявляется нарушением профессиональной, социальной, бытовой адаптации с инвалидностью пациента.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Текущие стратегии ведения пациентов с сосудистыми КН и деменцией включают симптоматическое лечение, управление факторами риска и немедикаментозные подходы, направленные на предотвращение их прогрессирования. Эффективная терапия этих пациентов должна непосредственно решать проблему гипоперфузии и обеспечивать терапевтическое улучшение цереброваскулярного кровообращения. Это включает пожизненное управление сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет и др. [49]. СКН можно предотвратить с помощью двух типов вмешательств. Первый – это раннее выявление и медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний [50].

Факторы риска развития СКН можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, этническая принадлежность, семейный анамнез и наследственность [12, 51]. Модифицируемые факторы риска включают артериальную гипертензию, диабет, дислипидемию, мерцательную аритмию, ожирение, курение, низкий уровень образования и отсутствие физической активности. Были представлены доказательства того, что поддержание иде-

ального сердечно-сосудистого здоровья в среднем возрасте связано с улучшением когнитивных функций в более позднем возрасте [52]. Сообщалось о благотворном влиянии изменения образа жизни и активности (диета, физические упражнения) [53, 54] на сосудистые КН и деменцию.

Другой потенциально важной стратегией профилактической фармакологии является наращивание мозгового и когнитивного резерва. Понятие мозгового резерва описывает различия между людьми в их способности компенсировать возрастную патологию головного мозга. Таким образом, если мы рассмотрим двух людей с одинаковой степенью неврологической патологии, ухудшающей память, то у одного могут проявляться клинические признаки деменции, в то время как у другого когнитивные функции остаются сохранными [55, 56]. Мозговой резерв является статичным, зависит от особенностей развития головного мозга на начальных этапах онтогенеза и связан с различиями в размере и структуре мозга, такими как плотность нейронов и синапсов [55, 57, 58]. Когнитивный резерв проявляется различиями в способности гибко и эффективно использовать имеющиеся ресурсы мозга при выполнении когнитивной задачи [59, 60].

Поскольку мы знаем все больше и больше о когнитивных механизмах, усиление мозгового резерва с помощью фармакологических средств, несомненно, станет реальностью в будущем [61]. На сегодняшний день ноотропы – это единственная группа фармакологических средств с направленным нейрометаболическим действием. В его основе лежат два принципиальных эффекта – влияние на интеллектуально-мнестические функции и нейропротекция за счет реализации многостороннего (мембраностабилизирующего, антиоксидантного, нейропластического, антигипоксического, нейромедиаторного) нейротропного действия [62].

Сегодня гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), наряду с ацетилхолином, рассматривается как один из важнейших нейромедиаторов памяти, особенно долгосрочной. Кроме того, ГАМК участвует в регуляции сосудистого тонуса, способствуя его повышению либо понижению в зависимости от объема кровотока. В итоге ГАМК является ведущим нейромедиатором, обеспечивающим адаптационные возможности центральной нервной системы (ЦНС). Среди лекарственных средств – активаторов ГАМК-ергической передачи видное место занимают ноотропные препараты. ГАМК-ергические средства относятся к истинным ноотропам, у которых доминирующими являются именно интеллектуально-мнестические эффекты [63, 64].

Одним из препаратов в лечении КН является Пикамилон – ноотропный и вазоактивный препарат широкого спектра действия. Синтезированный в 1969 г. Всесоюзным научно-исследовательским витаминным институтом и изученный в НИИ фармакологии РАМН, препарат был внедрен в медицинскую практику в 1986 г., и к настоящему времени накоплен достаточно большой опыт его клинического применения. По химической структуре Пикамилон является сочетанием молекулы ГАМК – тормозного медиатора ЦНС и никотиновой кислоты, обладающей сосудорасширяющим эффектом. Абсорбция препарата – быстрая и полная, неза-

висимо от пути введения. Пикамилон проникает через гематоэнцефалический барьер и длительно удерживается в тканях организма. Биодоступность препарата составляет от 50 до 88%. В организме распределяется в головном мозге, почках, мышцах и жировой ткани. Не метаболизируется. Выводится в основном почками в неизменном виде¹. Было проведено большое количество экспериментальных исследований, показавших сосудорасширяющий эффект препарата в условиях глобальной ишемии головного мозга [64–68]. В результате клинических испытаний Пикамилон был оценен как эффективное средство метаболической терапии, удачно сочетающее выраженные вазоактивные свойства, ноотропное действие и транквилизирующий эффект [69, 70]. В этом и состоит уникальность Пикамилон, выгодно отличающая его от известных вазоактивных и ноотропных препаратов и позволяющая назначать его при широком круге заболеваний [71, 72].

Увеличение мозгового кровотока под влиянием Пикамилон обусловлено понижением тонуса сосудов мозга в системе каротидных и позвоночных артерий, пиальных артериол, увеличением объемной скорости мозгового кровотока, выраженным центральным депримирующим воздействием на рефлекторные сократительные реакции мозговых сосудов и соматосимпатические рефлексы, благодаря чему применение Пикамилон является патогенетически обоснованным при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения головного мозга. Препарат оказывает положительное действие, вызывая уменьшение головной боли, вегетососудистых нарушений, когнитивных расстройств, действует тонизирующе [73]. При нейропсихологическом обследовании подтверждается улучшение состояния пациентов: повышается трудоспособность, улучшаются внимание и память. Кроме того, Пикамилон снижает агрегационную способность тромбоцитов, обладает противосвертывающим действием. Благодаря сочетанию в спектре фармакодинамики Пикамилон нейрометаболической активности с выраженным вазотропным эффектом, транквилизирующим, антиагрегантным и гипохолестеринемическим действием патогенетически обосновано применение препарата при различных заболеваниях с вовлечением ЦНС².

Эффективность и безопасность терапии Пикамилон у пациентов с ДЭП была показана В.Я. Латышевой и др. [74] и В.Ю. Сахаровым и Ю.В. Скрипник у постинсультных пациентов с умеренными эмоционально-когнитивными нарушениями [75].

Препарат выпускается в форме таблеток по 0,05 и 0,02 г. Суточная терапевтическая доза составляет 0,06–0,15 г. Также препарат выпускается в форме раствора для приема внутрь 4 мг/мл 100 мл и раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 и 100 мг/мл, полимерные ампулы по 2 мл.

Что касается терапии деменции, то конкретных препаратов, одобренных для лечения сосудистой деменции, не существует. Было обнаружено, что ингибиторы

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Пикамилон. Номер регистрации Р N000807/01, дата регистрации 18.07.2007. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f346e71e-a1c7-4e2a-b442-a19a97f729a3.

² Там же.

холинэстеразы, донепезил, галантамин и ривастигмин, а также антагонист NMDA (N-метил-D-аспартат) мемантин являются единственными препаратами, лицензированными в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера. Эти средства также показали определенную эффективность в улучшении КН при сосудистой деменции [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что ЦВЗ головного мозга являются одной из наиболее частых причин КН в клинической практике. Врачи различных специальностей сталкиваются с разной степенью выраженности КН – от легких до тяжелых проявлений сосудистой деменции. В то же время показано, что без ранней диагностики и своевременного и эффективного лечения легкие КН могут трансформироваться в синдром умеренных когнитивных расстройств

с последующим переходом в сосудистую деменцию, что непременно будет приводить к тяжелой социальной дезадаптации. Поэтому врач должен как можно раньше обратить внимание на жалобы пациента или его окружения с целью адекватной диагностики и лечения сосудистых КН. Лечение пациентов с КН должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов нарушений когнитивных функций, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Также следует отметить, что применение ноотропных и нейропротекторных средств с комплексным мультимодальным механизмом действия и разносторонними клиническими эффектами позволяет обеспечить более направленную коррекцию с учетом когнитивного резерва. 

Поступила / Received 19.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2022

Принята в печать / Accepted 09.10.2022

Список литературы / References

- Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A. et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61953-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61953-4).
- Tong X., Yang Q., Ritchey M.D., George M.G., Jackson S.L., Gillespie C., Merritt R.K. The Burden of Cerebrovascular Disease in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E52. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180411>.
- Kim H.C. Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in Korea. *Glob Health Med*. 2021;3(3):134–141. <https://doi.org/10.35772/ghm.2021.01008>.
- Bahrani A.A., Powell D.K., Yu G., Johnson E.S., Jicha G.A., Smith C.D. White Matter Hyperintensity Associations with Cerebral Blood Flow in Elderly Subjects Stratified by Cerebrovascular Risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):779–786. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.017>.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(5):e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>.
- Jellinger K.A. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci*. 2002;203–204:153–157. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00282-4](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00282-4).
- Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства. *ПМЖ*. 2005;(12):789. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Sosudistye_kognitivnye_rasstroystva. Yakhno N.N., Zakharov V.V. Vascular cognitive disorders. *RMJ*. 2005;(12):789. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Sosudistye_kognitivnye_rasstroystva.
- Чуприна С.Е., Небогина О.В., Натарова Э.Б. Когнитивные нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60–63. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94689>.
- Чуприна С.Е., Небогина О.В., Натарова Э.Б. Determination and correction of cognitive disorders at patients with cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2017;19(2-1):60–63. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94689>.
- Sachdev P. Vascular cognitive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(5):402–403. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389048/>.
- O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L. et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89–98. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00305-3).
- Akinyemi R.O., Mukaeetova-Ladinska E.B., Attens J., Ihara M., Kalaria R.N. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(6):642–653. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990037>.
- 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. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>.
- Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E. The vascular depression hypothesis: an update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(2):99–103. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e318202fca8a>.
- Thomas A.J., Kalaria R.N., O'Brien J.T. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):81–95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00349-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00349-X).
- Howlett S.E., Rockwood K. Ageing: Develop models of frailty. *Nature*. 2014;512(7514):253. <https://doi.org/10.1038/512253d>.
- Rockwood K., Theou O., Mitnitski A. What are frailty instruments for? *Age Ageing*. 2015;44(4):545–547. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv043>.
- Oluyombo R., Akinwusi P.O., Olamoyegun M.O., Ayodele O.E., Fawale M.B., Okunola O.O. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in semi-urban communities in south-western Nigeria. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):322–327. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-024>.
- Bir S.C., Khan M.W., Javalkar V., Toledo E.G., Kelley R.E. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>.
- Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., Breteler M.M., Nyenhuis D.L., Black S.E. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220–2241. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000237236.88823.47>.
- Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):659–685. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1571-z>.
- Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326–3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>.
- Planton M., Raposo N., Danet L., Albuquer J.F., Péran P., Pariente J. Impact of spontaneous intracerebral hemorrhage on cognitive functioning: An update. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173(7-8):481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.06.010>.
- Corraini P., Henderson V.W., Ording A.G., Pedersen L., Horváth-Puhó E., Sørensen H.T. Long-Term Risk of Dementia Among Survivors of Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2017;48(1):180–186. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015242>.
- Moulin S., Labreuche J., Bombois S., Rossi C., Boulouis G., Hénon H. et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):820–829. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00130-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00130-7).
- Biffi A., Bailey D., Anderson C.D., Ayres A.M., Gurol E.M., Greenberg S.M. et al. Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):969–976. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0955>.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6).
- Jiménez-Balado J., Riba-Llena I., Abril O., Garde E., Penalba A., Ostos E. et al. Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease Changes in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(2):342–349. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12090>.
- Prins N.D., van Dijk E.J., den Heijer T., Vermeer S.E., Jolles J., Koudstaal P.J. et al. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2034–2041. <https://doi.org/10.1093/brain/awh553>.
- Van den Heuvel D.M., ten Dam V.H., de Craen A.J., Admiraal-Behloul F., Olofsen H., Bollen E.L. Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):149–153. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.070193>.
- Uiterwijk R., Staals J., Huijts M., de Leeuw P.W., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(6):1263–1270. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001294>.

31. Esiri M.M., Wilcock G.K., Morris J.H. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(6):749–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.6.749>.
32. Strozzyk D., Dickson D.W., Lipton R.B., Katz M., Derby C.A., Lee S. et al. Contribution of vascular pathology to the clinical expression of dementia. *Neurobiol Aging*. 2010;31(10):1710–1720. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.011>.
33. Makin S.D., Turpin S., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):893–900. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303645>.
34. Edwards J.D., Jacova C., Sepehry A.A., Pratt B., Benavente O.R. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80(3):315–322. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827deb85>.
35. Gold G., Kövari E., Herrmann F.R., Canuto A., Hof P.R., Michel J.P. et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke*. 2005;36(6):1184–1188. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166052.89772.b5>.
36. Wu Y., Chen T. An Up-to-Date Review on Cerebral Microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(6):1301–1306. <https://doi.org/10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2016.03.005>.
37. Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):441–450. <https://doi.org/10.1111/ene.13544>.
38. Koenecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66(2):165–171. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e>.
39. Akoudad S., Wolters F.J., Viswanathan A., de Bruijn R.F., van der Lugt A., Hofman A. et al. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>.
40. Arvanitakis Z., Leurgans S.E., Wang Z., Wilson R.S., Bennett D.A., Schneider J.A. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69(2):320–327. <https://doi.org/10.1002/ana.22112>.
41. Pfeiffer L.A., White L.R., Ross G.W., Petrovitch H., Launer J.J. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002;58(11):1629–1634. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.11.1629>.
42. Peters N., Opherk C., Danek A., Ballard C., Herzog J., Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):2078–2085. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2078>.
43. Marini S., Anderson C.D., Rosand J. Genetics of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2020;51(1):12–20. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024151>.
44. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997. 288 с. Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p. (In Russ.)
45. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М.: МЕДпресс-информ; 2000. 32 с. Yakhno N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V. Encephalopathy. Moscow: MEDpress-inform; 2000. 32 p. (In Russ.)
46. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Режим доступа: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841/732>. Parfenov V.A. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. (In Russ.) Available at: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841/732>.
47. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92251>. Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy: modern ideas about the mechanisms of development and treatment. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):72–79. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92251>.
48. Темникова Е.А. Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста. *РМЖ*. 2009;17(20):1345–1356. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ispolyzovanie_preparata_Omaron_v_praktike_vracha_terapevta_pri_rabote_s_pacientami_starcheskogo_vozrasta. Temnikova E.A. The use of the drug Omaron in the practice of a general practitioner when working with patients of senile age. *RMJ*. 2009;17(20):1345–1356. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/ispolyzovanie_preparata_Omaron_v_praktike_vracha_terapevta_pri_rabote_s_pacientami_starcheskogo_vozrasta.
49. Walker K.A., Power M.C., Gottesman R.F. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3):24. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>.
50. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Martelli M., Servadei L., Brunetti N. et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(1):51–58. <https://doi.org/10.1159/000089515>.
51. Zhu C.Y., Wang Y., Zeng Q.X., Qian Y., Li H., Yang Z.X. et al. Combined effects of age and polymorphisms in Notch3 in the pathogenesis of cerebral infarction disease. *Metab Brain Dis*. 2016;31(5):1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9868-0>.
52. Reis J.P., Loria C.M., Launer J.J., Sidney S., Liu K., Jacobs D.R. Jr et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Ann Neurol*. 2013;73(2):170–179. <https://doi.org/10.1002/ana.23836>.
53. Zhang L., Zhang J., Sun H., Zhu H., Liu H., Yang Y. An enriched environment elevates corticosteroid receptor levels in the hippocampus and restores cognitive function in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;103(4):693–700. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.023>.
54. Bayat M., Sharifi M.D., Haghani M., Shabani M. Enriched environment improves synaptic plasticity and cognitive deficiency in chronic cerebral hypoperfused rats. *Brain Res Bull*. 2015;119(Pt A):34–40. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.001>.
55. Pinter D., Enzinger C., Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *J Neurol*. 2015;262(11):2411–2419. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7776-6>.
56. Murray A.D., Staff R.T., McNeil C.J., Salarirad S., Ahearn T.S., Mustafa N., Whalley L.J. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3687–3696. <https://doi.org/10.1093/brain/awr259>.
57. Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P. et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138–144. <https://doi.org/10.1002/ana.410230206>.
58. Valenzuela M.J. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(3):296–302. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f>.
59. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6).
60. Whalley L.J., Staff R.T., Fox H.C., Murray A.D. Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;247:65–70. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.10.012>.
61. Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>.
62. Дайникова Е., Пизова Н. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(25):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>.
63. Ефтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрорффармакологии. *Международный неврологический журнал*. 2013;3(20–27). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36120>.
64. Ефтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрорффармакологии. *Международный неврологический журнал*. 2013;3(20–27). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36120>.
65. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015;1(1):101–105. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41270>.
66. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015;1(1):101–105. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41270>.
67. Трещинская М.А., Глоба М.В., Рыбиченко Т.М., Ключникова О.А. Выбор оптимальной ноотропной терапии при хронической цереброваскулярной патологии. *Международный неврологический журнал*. 2011;7(7):89–95. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048788>.
68. Трещинская М.А., Глоба М.В., Рыбиченко Т.М., Ключникова О.А. The choice of optimal nootropic therapy for chronic cerebrovascular pathology. *International Neurological Journal*. 2011;7(7):89–95. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18048788>.
69. Ганшина Т.С., Маслеников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. Эффективность пикамилаона при сочетанной сосудистой патологии головного мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
70. Ганшина Т.С., Маслеников Д.В., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Гнездилова А.В., Турилова А.И., Мирзоян Р.С. The effectiveness of picamilone in combined vascular pathology of the brain and heart. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6>.
71. Ганшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Маслеников Д.В. и др. Цереброваскулярные эффекты пикамилаона и эфиров янтарной кислоты 5-гидроксидамантан-2-она при геморрагическом и ишемическом поражениях мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;83(1):3–6. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-1-3-6>.
72. Ганшина Т.С., Курдюмов И.Н., Курза Е.В., Авдюнина Н.И., Пятин Б.М., Маслеников Д.В. et al. 2-it in hemorrhagic and ischemic lesions of the brain. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;83(1):3–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-1-3-6>.
73. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилаона вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2009;3(3):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.
74. Ершов И.Н., Лучкина Е.В., Покровский М.В., Покровская Т.Г. The research of endothelio- and cardioprotective effects of lamotrigine, picamilone and valproates in experimental endothelial dysfunction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2009;3(3):50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12994365>.

68. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Гладченко М.П., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2006;(10):72–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9303585>.
Pokrovsky M.V., Kochkarov V.I., Pokrovskaya T.G., Gladchenko M.P., Artyushkova E.B., Pashin E.N. Methodical approaches for the quantitative estimation of development endothelial dysfunction at L-NAME-the induced model of deficiency of nitric oxide in experiment. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006;(10):72–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9303585>.
69. Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю. Комплексная терапия пациента с хронической ишемией головного мозга. *Нервные болезни*. 2021;(3):25–31. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.
Chugunov A.V., Kabanov A.A., Kazakov A.Yu. Complex Therapy in a Patient with Chronic Cerebral Ischemia. *Nervous Diseases*. 2021;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2021-12351>.
70. Потупчик Т., Лопатина Т., Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма. *Врач*. 2018;(11):21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
Potupchik T., Lopatina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the complex therapy of chronic alcoholism. *Vrach*. 2018;(11):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>.
71. Белова Е.И. *Основы нейрофармакологии*. М.: Аспект Пресс; 2010. 176 с.
Belova E.I. *Fundamentals of neuropharmacology*. Moscow: Aspekt Press; 2010. 176 p. (In Russ.)
72. Тюренокв И.Н., Перфилова В.Н. Роль ГАМК-ергической системы мозга в регуляции кровообращения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001;64(6):68–72. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14956480>.
Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. The role of the GABAergic system of the brain in the regulation of blood circulation. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2001;64(6):68–72. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14956480>.
73. Пятницкий А.Н., Панченко Г.В., Хиониди К.П. Пикамилон – метаболический цереброваскуляр и ноотроп. *Применение в лечебной практике*. М.; 2002. 48 с.
Pyatnitsky A.N., Panchenko G.V., Khionidi K.P. *Picamilon as a metabolic cerebrovascular and nootropic. Application in medical practice*. Moscow; 2002. 48 p. (In Russ.)
74. Латышева В.Я., Галиновская Н.В., Шапорова О.В., Лемешков Л.А., Усова Н.Н., Котова О.А. Лечение больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Реценз.* 2008;(3):69–75. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
Latysheva V.Ya., Galinovskaya N.V., Shaporova O.V., Lemeshkov L.A., Usova N.N., Kotova O.A. Treatment of patients with discirculatory encephalopathy. *Recept*. 2008;(3):69–75. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19687582>.
75. Сахаров В.Ю., Скрипник Ю.В. Применение пикамилон в восстановительном лечении у постинсультных пациентов с эмоционально-когнитивными нарушениями. В: Лобзин С.В. (ред.). *Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2021 г.* СПб.; 2021. С. 309–310. Режим доступа: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/davidenkov/21/tezis.pdf>.
Sakharov V.Yu., Skripnik Yu.V. The use of picamilon in the rehabilitation treatment of post-stroke patients with emotional and cognitive impairments. In: Lobzin S.V. (ed.). *Davidenko Readings: Proceedings of the 13th Congress with International Participation. St Petersburg, September 23–24, 2021*. St Petersburg; 2021, pp. 309–310. (In Russ.) Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/davidenkov/21/tezis.pdf>.

Информация об авторе:

Пизова Наталия Вячеславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; pizova@yandex.ru

Information about the author:

Nataliia V. Pizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; pizova@yandex.ru