

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМАЯ ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СОСУДИСТЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА: КАК РАСПОЗНАТЬ НА ГЕРИАТРИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-49-55

УДК: 616.8-005

Мхитарян Э.А.¹, Фатеева В.В.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Резюме

В статье обсуждается церебральная микроангиопатия (ЦМА) — болезнь мелких церебральных сосудов, ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, которая является главной причиной сосудистых и смешанных когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Наиболее распространенными факторами риска сосудистых когнитивных нарушений и деменции являются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа, курение, фибрилляция предсердий и т. д. Приведены основные клинические проявления ЦМА у пациентов старше 60 лет, подтвержденные результатами отечественных и зарубежных клинических исследований. На примере клинического случая проанализированы особенности клинической картины, диагностики и лечения когнитивных нарушений на фоне ЦМА и сосудистых факторов риска у пациента пожилого возраста.

Ключевые слова: церебральная микроангиопатия; когнитивные нарушения сосудистого генеза; сосудистые факторы риска; Проспекта; старение.

Для цитирования: Мхитарян Э.А., Фатеева В.В. Возраст-зависимая церебральная микроангиопатия, ассоциированная с сосудистыми факторами риска: как распознать на гериатрическом приеме. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 1 (17): 49–55. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-49-55

AGE-DEPENDENT CEREBRAL MICROANGIOPATHY ASSOCIATED WITH VASCULAR RISK FACTORS: HOW TO RECOGNIZE THE SIGNS

Mkhitarian E. A.¹, Fateeva V.V.^{1,2}

¹ Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

The focus of this article is on cerebral microangiopathy (CMA), also known as cerebral small vessel disease, which is commonly linked to age and vascular risk factors. It is a major contributor to both vascular and mixed cognitive decline in older individuals. The leading causes of vascular cognitive impairment and dementia include hypertension, high cholesterol, type 2 diabetes mellitus, smoking, and atrial fibrillation. The main manifestations of CMA in patients over 60 are outlined in this article, with supporting evidence from both domestic and foreign studies. By examining a specific clinical case, the characteristics, diagnosis, and treatment of cognitive impairment caused by CMA and vascular risk factors in an older patient were analyzed.

Keywords: cerebral microangiopathy; vascular cognitive impairment; vascular risk factors; Prospekta, aging.

For citation: Mkhitarian E. A., Fateeva V.V. Age-Dependent Cerebral Microangiopathy Associated with Vascular Risk Factors: How to Recognize the Signs? *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 1 (17): 49–55. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-49-55

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1900 года ожидаемая продолжительность жизни увеличилась вдвое. В 2020 году доля лиц в возрасте ≥ 60 лет составила 13,5%. К 2030 году ожидается, что каждый шестой человек будет в возрасте 60 лет и старше, а к 2050 году — каждый пятый [1]. При этом фокус мирового здравоохранения смещается от понятия «как жить дольше» в сторону «как стареть здоровее».

ВОЗ определяет здоровое старение как процесс поддержания функциональных возможностей организма, необходимых для благополучной жизни в пожилом возрасте [1]. Базовые функциональные возможности организма включают элементарные действия по самообслуживанию (принимать душ и одеваться, осуществлять физиологические отправления (стул, мочеиспускание), перемещаться (с постели в кресло и назад), передвигаться на ровной поверхности, подниматься по лестнице и т. д.) и инструментальную функциональную активность (возможность пользования транспортом, прием лекарств и т. д.) [2]. Функциональный статус пожилого человека определяется в том числе состоянием когнитивных функций: памятью, вниманием, речью, планированием и способностью совершать целенаправленные действия [3, 4]. Важной особенностью когнитивных нарушений (КН) в пожилом возрасте является снижение повседневной функциональной активности и формирование зависимости от помощи окружающих.

Основные проблемы в замедлении прогрессирования КН связаны со сложностью идентифицировать мнестический дефицит на ранней дементной стадии, когда терапевтические стратегии могут быть максимально эффективными.

Учитывая увеличение продолжительности жизни населения, возраст-ассоциированная церебральная микроангиопатия (ЦМА) (син.: болезнь церебральных мелких сосудов (БЦМС) — один из распространенных патологических процессов, происходящих в головном мозге [5, 6]. ЦМА в 25% случаев является причиной ишемических инсультов, в 45% — деменции [7]. Ассоциированные с ЦМА лакунарные инсульты характеризуются низкой летальностью, легким неврологическим дефицитом и возможностью развития КН разной степени выраженности: от субъективных и легких до деменции [8].

В 2023 году были пересмотрены диагностические MPT-критерии ЦМА — критерии STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), которые включают лакунарные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и атрофию головного мозга [9]. Продолжительное время ГИБВ рассматривалась в качестве нейровизуализационного возраст-зависимого феномена ЦМА, отражающего

нормальное старение мозга. Частота встречаемости ГИБВ достигает 70% среди лиц в возрасте 65–74 лет и почти 100% среди лиц от 75 лет и старше [10, 11]. По мере накопления данных продольных и поперечных когортных исследований продемонстрирована ассоциация ГИБВ с КН, снижением двигательных функций, падениями, сосудистым паркинсонизмом, нарушением равновесия, расстройством мочеиспускания (сфинктерными дисфункциями) и депрессией у пациентов пожилого возраста [12]. Церебральные микрокровоизлияния и расширение периваскулярных пространств связаны с дефицитом всех сфер когнитивных функций у пожилых пациентов [13, 14, 15].

Признан многофакторный механизм развития ЦМА [16], включающий патологические процессы, воздействующие на уровне артериол, венул и капилляров головного мозга. Среди этиологических причин, приводящих к старению мелких церебральных сосудов, ведущая роль принадлежит сосудистым факторам риска — артериальной гипертензии (АГ), сахарному диабету (СД), ожирению, фибрилляции предсердий и т. д. Так, почти 10% популяционного риска деменции приходится на четыре фактора сосудистого риска: курение (5,2%), АГ (1,9%), СД (1,2%) и отсутствие физической активности (1,6%) [17]. Патологический процесс имеет системный характер и вовлекает органы и системы, которые нуждаются в максимальной перфузии, — головной мозг [18]. На сегодняшний день точная нейрохимическая основа, лежащая в основе КН при ЦМА, определена не в полной мере, хотя все больше данных свидетельствует о вовлечении процессов окислительного стресса, нейровоспаления, эндотелиальной дисфункции, дисбаланса нейромедиаторов [19].

Диагностика КН начинается с оценки жалоб пациента. Пациенты с выраженными КН, как правило, не предъявляют жалобы на проблемы в когнитивной сфере из-за сниженного критического отношения к своему состоянию. Поэтому важно собирать информацию о пациенте из дополнительных источников — медицинской документации, при опросе родственников/ близких, которые находились продолжительное время рядом с пациентом. В ходе нейропсихологического обследования когнитивных функций используются как скрининговые шкалы (Кратная шкала оценки психического статуса [20], Монреальская шкала оценки когнитивных функций [21], Мини-ког [22] и т. д.), так и шкалы для более детального тестирования (тест слежения [23, 24], методика «Таблицы Шульце» [25]).

Диагностика КН на субъективной или легкой стадии при ЦМА у пациентов пожилого возраста может помочь вовремя назначить необходимую терапию, предупреждающую развитие сосудистой деменции. Не стоит забывать, что длительное время ЦМА может протекать бессимптомно

или проявляться неспецифическими симптомами, которые могут быть проигнорированы.

В общей медицинской практике по результатам наблюдательной программы «ЗАБОТА» с включением пациентов в возрасте 65 лет и старше, обратившихся к любым специалистам в поликлинику и не имевших на момент обращения острых заболеваний, 46,5% были с умеренными КН, 30% — легкими КН, 11% — субъективными КН, 8,3% — деменцией, у 4,1% КН отсутствовали. Среди вероятных причин недементных КН в 76,9% случаях были цереброваскулярные заболевания.

Ассоциация КН с аффективными расстройствами и минимальными изменениями походки свидетельствует о клиническом дебюте недостаточности мозгового кровоснабжения. Присоединение тазовых расстройств является еще одним характерным клиническим признаком хронической цереброваскулярной недостаточности [26].

При умеренных КН сосудистого происхождения пациент может активно предъявлять жалобы неспецифического характера, включая жалобы на головокружение, головные боли и др. При нейропсихологическом обследовании когнитивных функций чаще всего выявляются мультидоменные нарушения, при этом профессиональная деятельность и социальная, бытовая активность пациента, как правило, не страдают.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е.С., 80 лет.

На прием пациентку привел сын, который отметил в течение последних 6 месяцев существенное ухудшение когнитивных функций у матери, что послужило поводом для совместного проживания. Со слов сына, пациентка испытывает сложности в самостоятельном уходе, «сожгла чайник».

Из **анамнеза болезни** известно, что пациентка Е.С. в течение последних 40 лет страдает АГ (уровень артериального давления (АД) максимально поднимается до значений 180/110 мм рт. ст.), на фоне регулярного приема антигипертензивных препаратов адаптирована к АД 135/85 мм рт. ст., а также гиперхолестеринемией, принимает ежедневно аторвастатин 20 мг/сут и кардиомагнил 75 мг/сут. На фоне базовой терапии значения липидного спектра в пределах нормы. Выявляется деформирующий остеоартроз коленных суставов, терапию по этому поводу не получает.

Нейровизуализационное исследование.

На МРТ головного мозга, выполненной за 3 месяца до настоящего обращения, в субкортикальном и глубинном белом веществе лобных, теменных долей выявлены множественные гиперинтенсивные на T2 и T2 FLAIR ВИ очаги, распространенный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств (рис. 1).

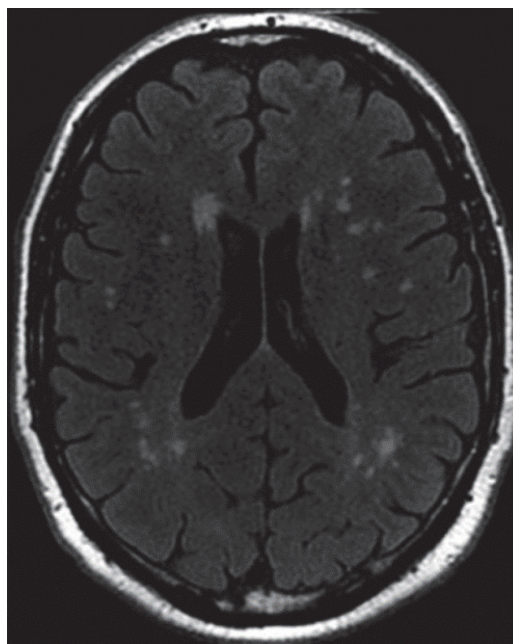


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки Е.С., 80 лет

По данным **ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и шеи** определены атеросклеротические бляшки в зоне бифуркации каротидных артерий, гемодинамически незначимый стеноз просвета каротидных сосудов с обеих сторон до 35%.

При **общем осмотре** обращает на себя внимание повышенный индекс массы тела — 30,1 кг/м². Перкуторно выявлено расширение границ сердца влево. Периодически отмечает недержание мочи.

В **неврологическом статусе** ходьба на широкой базе, неустойчивость в позе Ромберга независимо от закрывания глаз. В остальном — неврологический статус без особенностей.

Нейропсихологическое тестирование.

Правильно ориентирована во времени и собственной личности. Путается при рассказе, как проехать от лечебного учреждения до дома, объясняя это тем, что долго не ездила этой дорогой. При выполнении теста «12 слов» при непосредственном воспроизведении назвала 4 слова и 4 с подсказкой. При отсроченном воспроизведении самостоятельно вспомнила 2 слова, с подсказкой — 7 слов. Назвала слово «слива» вместо слова «абрикос». Пациентка затруднялась с выполнением теста копирования пятиугольников, в одном из пятиугольников нарисовала четыре угла, ошибку увидела, но не смогла исправить. Запуталась с определением времени на часах. Самостоятельно часы нарисовала с ошибкой (цифры были за пределами циферблата, неправильно расставлены, отмечались повторы, не смогла исправить ошибку, однако было сохранно узнавание, по показу правильно определяла время на часах). Выявлено снижение скорости переключения психических процессов, в тесте «Литеральные ассоциации» назвала 6 слов, а в тесте «Категориальные

ассоциации» — 11 слов. Пробу «кулак — ребро — ладонь» выполняла с упрощением как «кулак — ладонь». Результат по Краткой шкале оценки психического статуса — 23 балла.

Сын пациентки *Е.С.* отмечает нарушения сна у матери, со слов — испытывает проблемы с засыпанием, просыпается рано, часто среди ночи, объясняя это тем, что «захотела в туалет», после посещения туалета ходит по дому. Храпа нет. Днем ничем не занята, редко гуляет во дворе, большую часть времени смотрит телевизор или спит. Тестирование по госпитальной шкале тревоги/депрессии продемонстрировало отсутствие аффективных расстройств у пациентки. В целом, учитывая снижение функционального статуса, состояние пациентки соответствовало легкой деменции.

Исследование крови на дефицит витаминов группы В выявило снижение концентрации витамина В12 до 181 пг/мл.

Лечение. С пациенткой и сыном была проведена беседа о гигиене сна и необходимости соблюдать режим сна и бодрствования. Назначены мелатонинсодержащие препараты с целью нормализации сна, курсом на 3 недели, витамин В12 для восполнения дефицита и препарат Проспекта для улучшения когнитивных функций.

При повторном осмотре пациентки *Е.С.* через 1 месяц отмечено повышение активности, со слов сына «мама стала бодрее», появились желание и силы заниматься домашними делами. Концентрация витамина В12 в крови достигла референсных значений и составила 213 пг/мл. При повторном нейропсихологическом тестировании — результаты прежние. Однако отмечено ускорение скорости психических процессов в виде увеличения количества слов с 6 до 13 в тесте «литеральных» и «категориальных» ассоциаций.

Таким образом, фенотип КН у пациентки соответствует сосудистому происхождению в связи с наличием нарушений памяти дисрегуляторного характера с преобладанием лобной дисфункции. Результаты МРТ головного мозга позволили выявить критерии ЦМА. Имеющиеся сосудистые факторы риска (АГ, атеросклероз, гиперхолестеринемия, дефицит витамина В12) усугубляли тяжесть КН сосудистого генеза.

Пациентке был назначен препарат Проспекта (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»), относящийся к ноотропной группе. В качестве действующего вещества в состав препарата входят аффинно очищенные, модифицированные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (S100B) [27], полученные с применением специальной градуальной технологии [28]. Благодаря возможности препарата изменять функциональную активность белка S100B, Проспекта оказывает широкий спектр эффектов, среди которых нейропротективный, нейрорепаративный, антиоксидантный, мембраностабилизирующий [27, 29,

30]. Экспериментально показано, что препарат улучшает формирование памятного следа, компенсирует возрастное ослабление механизмов кратковременной памяти, усиливает долговременную синаптическую пластичность [27].

Проспекта обладает убедительной доказательной базой среди отечественных препаратов по показанию «терапия когнитивных нарушений», включающей 3 рандомизированных клинических исследования (РКИ) с двойным слепым плацебо-контролем с участием 927 пациентов.

24-недельная терапия препаратом Проспекта значимо по сравнению с плацебо уменьшала выраженность постинсультных КН у более 90% пациентов при отсутствии негативного влияния на уровень АД и другие витальные показатели, а также на значения лабораторных анализов [31]. Курсовое применение препарата Проспекта в терапии сосудистой деменции способствовало значимому по сравнению с плацебо уменьшению выраженных КН у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Терапия препаратом Проспекта приводила к снижению двигательного возбуждения в 6 раз ($p = 0,0006$), агрессивного поведения в 1,2 раза ($p = 0,0174$), апатии практически в 2 раза ($p = 0,05$) по сравнению с плацебо. Лица, осуществляющие уход за пациентами в ходе клинического исследования, дополнительно отмечали существенное улучшение своего психоэмоционального состояния [31], что потенциально может улучшить качество жизни респондентов и их близких.

Отсутствие случаев негативного лекарственного взаимодействия препарата Проспекта с лекарственными средствами других фармакологических групп (препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антитромботические препараты, бета-адреноблокаторы, гиполипидемические препараты, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные и противоревматические препараты, анальгетики, препараты для лечения заболеваний щитовидной железы) свидетельствует о возможности его безопасного применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями, что чрезвычайно актуально для пациентов пожилого возраста [32].

Результаты неинтервенционных наблюдательных программ с участием более 11 000 пациентов с умеренными КН различного происхождения подтвердили способность препарата уменьшать выраженность как сосудистых КН, так и нейродегенеративных КН, смешанных КН [33, 34]. Влияние терапии препаратом Проспекта на значения индекса памяти Монреальской шкалы оценки когнитивных функций позволило уменьшить на 80% количество пациентов с высоким риском трансформации умеренных КН в деменцию, т. е. снизить риск развития деменции в 19 раз [35].

Таким образом, Проспекта — препарат выбора для лечения КН различного генеза и степени

тяжести с позиций врача-клинициста, поскольку его доказательная база сочетает высокий уровень доказательности данных с максимальным приближением к условиям реальной практики — 3 РКИ с двойным слепым плацебо-контролем, обладающие высоким уровнем убедительности данных с позиций доказательной медицины, и более 8 наблюдательных программ с участием >11 000 пациентов.

Контрольный осмотр через 3 месяца стабильной терапии, включающей антигипертензивные препараты, аторвастатин 20 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, Проспекта по 1 таблетке 2 раза в день, выявил уменьшение выраженности КН. Результат тестирования пациентки по Краткой шкале оценки психического статуса — 27 баллов. Часы рисует правильно. Тест копирования пятиугольников выполняет без ошибок. Скорость переключения психических процессов по сравнению с предыдущим визитом значимо повысилась.

Рекомендовано продолжить прием препарата Проспекта еще на 3 месяца (курс 6 месяцев). Необходимо динамическое наблюдение у геронтолога 1 раз в 6 месяцев для оценки динамики состояния, оптимизации лечения и реабилитации.

Таким образом, тщательный анализ сосудистых факторов риска и заболеваний, сыгравших роль в развитии КН, и оптимальный подбор препаратов позволили назначить эффективную терапию, существенно уменьшить выраженность КН, улучшить качество жизни пациентки и ее сына.

Стоит отметить, что лицам, которые осуществляют уход за пациентами с выраженными КН, необходима система поддержки для решения проблем, связанных с диагнозом «деменция». Поэтому важно снизить уровень стресса у ухаживающих лиц, облегчить бремя болезни, связанное с уходом за родственниками, что может оказать положительное влияние на результаты лечения пациентов с КН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начинать терапию начальных проявлений ЦМА следует с учетом имеющихся факторов риска, чтобы предотвратить или замедлить прогрессирование патологического процесса, в том числе не допустить развития сосудистых катастроф. Лечебные стратегии складываются из нормализации уровня АД, показателей липидного спектра и значений углеводного обмена, соблюдения мероприятий по борьбе с курением, гиподинамией и ожирением, ограничения употребления алкоголя, соли и т. д. Для успешной реализации обозначенных направлений необходимо мотивировать пациентов с умеренными КН на фоне ЦМА к соблюдению режимных мероприятий и регулярному приему препаратов, направленных на снижение выраженности КН сосудистого генеза.

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ».

Конфликт интересов. Авторы заявили о следующих конфликтах интересов в связи с публикацией статьи. ООО «НПФ МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» покрыло расходы, связанные с публикацией статьи. Препарат Проспекта производится ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ». Авторы полностью раскрыли эти интересы «Российскому журналу гериатрической медицины».

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WorldHealthOrganizationDecadeofhealthyageing:Baseline report World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2021. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/decade-of-healthy-ageing-baseline-report_06012021.pdf (доступно на 11.02.2024 г.).
2. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2016; 29 (2): 306–12. Ostapenko V.S., Runikhina N.K., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V. Instrumenty skринinga sindroma starcheskoi astenii v ambulatornoi praktike. Uspekhi gerontologii. 2016; 29 (2): 306–12 (in Russian).
3. Lee W.J., Peng L.N., Lin M.H., Loh C.H., Chung C.P., Wang P.N., Chen L.K. Six-year transition of physio-cognitive decline syndrome: Results from I-Lan Longitudinal Aging Study. Arch Gerontol Geriatr. 2022; 102:104743. doi: 10.1016/j.archger.2022.104743.
4. Tsutsumimoto K., Doi T., Nakakubo S., Kim M., Kurita S., Ishii H., Shimada H. Cognitive Frailty as a Risk Factor for Incident Disability During Late Life: A 24-Month Follow-Up Longitudinal Study. J Nutr Health Aging. 2020; 24 (5): 494–499. doi:10.1007/s12603-020-1365-9.
5. Cannistraro R.J., Badi M., Eidelman B.H., Dickson D.W., Middlebrooks E.H., Meschia J.F. CNS small vessel disease: A clinical review. Neurology. 2019; 92 (24): 1146–1156. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654.
6. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12 (1):61–68. Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. [MRI in the assessment of cerebral small vessel disease]. Annals of clinical and experimental neurology. 2018; 12 (1): 61–68. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9.
7. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. Lancet Neurol. 2019; 18 (7): 684–696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
8. Воробьева О.В. Возможности ноотропной терапии при церебральной микроангиопатии. Нервные болезни. 2019; 1: 47–52. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12079.
9. Duerig M., Biessels G.J., Brodtmann A., Chen C., Cordonnier C., de Leeuw F.E., Debette S., Frayne R., Jouvent E., Rost N.S., Ter Telgte A., Al-Shahi Salman R., Backes W.H., Bae HJ, Brown R., Chabriat H., De Luca A., deCarli C., Dewenter A., Doubal F.N., Ewers M., Field T.S., Ganesh A., Greenberg S., Helmer K.G., Hilal S., Jochems A.C.C., Jokinen H., Kuijf H., Lam B.Y.K., Lebenberg J., MacIntosh B.J., Maillard P., Mok V.C.T.,

- Pantoni L., Rudilosso S., Satizabal C.L., Schirmer M.D., Schmidt R., Smith C., Staals J., Thrippleton M.J., van Veluw S.J., Vemuri P., Wang Y., Wering D., Zedde M., Akinyemi R.O., Del Brutto O.H., Markus H.S., Zhu Y.C., Smith E.E., Dichgans M., Wardlaw J.M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease: advances since 2013. *Lancet Neurol.* 2023; 22 (7): 602-618. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X.
10. Ikram M.A., Brusselle G., Ghanbari M., Goedegebure A., Ikram M.K., Kavousi M., Kieboom B.C.T., Klaver C.C.W., de Knecht R.J., Luik A.I., Nijsten T.E.C., Peeters R.P., van Rooij F.J.A., Stricker B.H., Uitterlinden A.G., Vernooij M.W., Voortman T. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35 (5): 483-517. doi: 10.1007/s10654-020-00640-5.
11. Javierre-Petit C., Schneider J.A., Kapasi A., Makkinejad N., Tamhane A.A., Leurgans S.E., Mehta R.I., Barnes L.L., Bennett D.A., Arfanakis K. Neuropathologic and Cognitive Correlates of Enlarged Perivascular Spaces in a Community-Based Cohort of Older Adults. *Stroke.* 2020; 51 (9): 2825-2833. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029388.
12. Pantoni L., Fierini F., Poggesi A.; LADIS Study Group. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Dec;15 Suppl 1:40-6. doi: 10.1111/ggi.12665.
13. Chung C.P., Chou K.H., Chen W.T., Liu L.K., Lee W.J., Chen L.K. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment. *Stroke. A Journal of Cerebral Circulation.* 2016; 47: 2497-2502. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014166.
14. Choe Y.M., Baek H., Choi H.J., Byun M.S., Yi D., Sohn B.K. Association between enlarged perivascular spaces and cognition in a memory clinic population. *Neurology.* 2022; 99: E1414-e1421. doi:10.1212/WNL.0000000000200910.
15. Hamilton O.K.L., Backhouse E.V., Janssen E., Jochems A.C.C., Maher C., Ritakari T.E., Stevenson A.J., Xia L., Deary I.J., Wardlaw J.M. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2021; 17 (4): 665-685. doi: 10.1002/alz.12221.
16. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Забитова М.Р., Кремнева Е.И., Шабалина А.А., Макарова А.Г., Цыпущанова М.М., Филатов А.С., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020; 120 (12-2): 22-31. Dobrynya LA, Gnedovskaya EV, Zabitova MR, Kremneva EI, Shabalina AA, Makarova AG, Tzipushtanova MM, Filatov AS, Kalashnikova LA, Krotenkova MV. Clustering of diagnostic MRI signs of cerebral microangiopathy and its relationship with markers of inflammation and angiogenesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020; 120 (12-2): 22-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012012222>.
17. Chang Wong E., Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022; 28 (3): 750-780. doi: 10.1212/CON.0000000000001124.
18. Воробьева О.В. Аффективные нарушения у пациентов с церебральной микроангиопатией в период пандемии COVID-19. *PMJ.* 2021; 5: 35-41.
19. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Fateeva V.V., Khacheva K.K., Khakimova G.R., Epstein O.I. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15: 1381-1402. doi: 10.2147/NDT.S197032.
20. 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. *Journal of psychiatric research.* 1975; 12 (3): 189-198.
21. <https://mocacognition.com/>
22. Borson S., Scanlan J.M., Chen P.J., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 1451-1454.
23. Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8:271-276.
24. Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2004; 19: 203-214/
25. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: ЗАО Изд-во ЭКСМО-Пресс; 1999;448.
26. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Ikram MA. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013 Jun; 61 (6): 1354-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00450.
27. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. Государственный реестр лекарственных средств https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=13b7d400-1129-44a7-b96a-26dc2e9c2fe0 (доступно на 12.02.2024 г.). Instructions for medical use of the drug Prospekta. State register of medicines (available 12/02/2024) (In Russ.).
28. Общая фармакопейная статья. Биологические лекарственные препараты, полученные на основе градуальной технологии https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/063/400/original/%D0%9E%D0%A4%D0%A1_%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%BB_%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82%D1%8B_%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BD%D0%B0_%D0%BE%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B5_%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%B4%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE%D0%B9_%D1%82%D0%B5%D1%85%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B8.doc?1690467845 (доступно на 26.02.2024 г.).
29. Кардаш Е.В., Петрова Н.В., Хакимова Г.Р., Тарасов С.А., Эпштейн О.И., Peyon G., Esneault E. Ноотропная активность препарата Проспекта в слепом плацебоконтролируемом исследовании на модели фокальной церебральной ишемии у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 174 (10): 439-444. doi:10.47056/0365-9615-2022-174-10-439-444. Kardash E.V., Petrova N.V., Khakimova G.R., Tarasov S.A., Epstein O.I., Peyon G., Esneault E. Nootropic activity of Prospekta in a blind placebo-controlled study in a model of focal cerebral ischemia in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023; 174 (4): 435-439. (In Russ.) doi: 10.1007/s10517-023-05724-2.
30. Кардаш Е.В., Эртузун И.А., Алексеева И.В., Тарасов С.А. Изучение эффективности технологически обработанных антител к мозгоспецифическому белку S100 на модели геморрагического инсульта у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 174 (12): 714-718. doi:10.47056/0365-9615-2022-174-12-714-718. Kardash E.V., Ertuzun I.A., Alekseeva I.V., Tarasov S.A. Efficacy of the technologically processed antibodies to the brain-specific S100 protein: a study in a rat model of hemorrhagic stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023; 174 (6): 741-744. (In Russ.) doi: 10.1007/s10517-023-05783-5.
31. Белова А.Н., Богданов Э.И. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (5): 33-39. Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021; 121 (5): 33-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>.
32. Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А., Колыхалов И.В. и др. Лечение когнитивных, поведенческих и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (7): 41-49. Tkacheva ON, Mkhitarian EA, Kolykhalov IV, et al. Treatment of cognitive, behavioral and mental disorders in patients with vascular dementia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S.*

Korsakova. 2023; 123 (7): 44-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307141>

33. Левин О.С., Ковальчук В.В., Путилина М.В. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений различного генеза у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы (ПАРУС). Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2022; 18 (43): 78-83. Levin OS, Kovalchuk VV, Putilina MV, et al. Treatment of mild cognitive impairment of various origins in patients with chronic somatic diseases: results of a multicenter open prospective observational program (PARUS). Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry. 2022; 18 (43): 78-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-43-78-83>.

34. Шварцман Г.И., Скоромец А.А., Живолупов С.А. и др. Терапия умеренных когнитивных нарушений и астении у пациентов с цереброваскулярной патологией: результаты многоцентровой открытой проспективной наблюдательной программы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.

Корсакова. 2022; 122 (8): 88-94. Shvartsman GI, Skoromets AA, Zhivolupov SA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment and asthenia in patients with cerebrovascular pathology: results of a prospective observational study. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022; 122 (8): 88-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208188>.

35. Соловьева Э.Ю., Камчатнов П.Р., Новикова Л.Б. и др. Новые возможности терапии умеренных когнитивных нарушений и профилактики развития деменции у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Результаты наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15 (1): 65-70. Solovyova EYu, Kamchatnov PR, Novikova LB, et al. New possibilities for treating mild cognitive impairment and preventing the development of dementia in patients with cerebrovascular diseases. Results of the PRIORITY observation program. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2023; 15 (1): 65-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-65-70>.