

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В.В. Захаров*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1***Контакты:** Владимир Владимирович Захаров zakharovenator@gmail.com

При сосудистой патологии головного мозга самым ранним симптомом чаще всего являются когнитивные нарушения (КН). После инсульта они могут носить различный характер в зависимости от локализации сосудистого очага, поэтому диагностическую значимость имеет разумная временная последовательность между инсультом и дебютом КН. Безинсультный (подкорковый) вариант цереброваскулярного заболевания обычно развивается в результате микроангиопатии. В структуре когнитивного дефекта при этом доминируют нарушения внимания и управляющей функции, часто в сочетании с эмоциональными расстройствами, а в неврологическом статусе присутствуют нарушения равновесия и ходьбы по лобному типу. При наличии сосудистых КН необходим тщательный контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и пр. С патогенетической целью используются вазотропные препараты.

Ключевые слова: когнитивное нарушение, цереброваскулярное заболевание, фактор риска, инсульт, микроангиопатия, сосудистая депрессия, лобная дисбазия, ницерголин

Для цитирования: Захаров В.В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений. Клиницист 2023; 17(3):12–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders

V.V. Zakharov*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 11, Build 1 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia***Contacts:** Vladimir Vladimirovich Zakharov zakharovenator@gmail.com

Cognitive impairment (CI) usually is the earliest and most prevalent manifestation of cerebral vascular disease. Post stroke CI may have different clinical presentation depending on location of vascular lesion, so appropriate temporal association of CI onset with the event of stroke is of most important diagnostic value. Non-stroke (subcortical) variant of cerebral vascular disease usually is associated with small vessel disease. CI in subcortical variant is characterized with attention and executive functions deficit, frequently in combination with emotional disorders, postural instability and gait disturbances of frontal origin. Presence of vascular CI means essential need of thorough vascular risk factor (arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes etc.) control. Vasotropic agents are prescribed with pathogenic purposes. The article presents clinical experience of nicergoline treatment of patients with vascular CI of different severity.

Keywords: cognitive impairment, cerebral vascular disease, risk factors, stroke, small vessel disease, vascular depression, frontal dysbasia, nicergoline

For citation: Zakharov V.V. Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders. Klinitsist = Clinician 2023;17(3): 12–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

Введение

Головной мозг является одним из закономерных органов-мишеней артериальной гипертензии, атеросклероза, фибрилляции предсердий и других сердечно-

сосудистых заболеваний. Клинический опыт свидетельствует: поражение головного мозга часто опережает другую органную патологию, особенно при развитии микроангиопатии (гипертензивной, диабетической,

инной). Очевидным признаком поражения головного мозга служит инсульт. Однако с усовершенствованием методов нейровизуализации подтвердилось, что инсульт крайне редко бывает первым признаком поражения мозга и, как правило, ему предшествуют так называемые немые инфаркты, микрокровоизлияния и/или изменения структуры и плотности белого вещества (так называемый лейкоареоз) [1, 2]. Клинически указанные сосудистые поражения проявляются в первую очередь нарушением когнитивных функций [3–6]. Следует отметить, что при инсультах когнитивные расстройства (КР) также встречаются очень часто [7], поэтому сосудистые когнитивные нарушения (КН) можно с полным основанием считать самым частым и самым ранним признаком страдания головного мозга как органа-мишени при различных сосудистых заболеваниях [8]. Следовательно, как неврологам, так и другим специалистам необходимо обращать внимание на когнитивные особенности пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или наличием факторов сосудистого риска, чтобы как можно раньше диагностировать церебральную симптоматику и начать специфическую терапию.

Сосудистые когнитивные нарушения: определение и классификация

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — это нарушение одной или нескольких высших мозговых функций (память, внимание, праксис и гнозис, речь, управляющая функция, социальный интеллект) вследствие церебральной ишемии или геморрагического поражения мозга. При этом, согласно общепринятым представлениям, под «нарушением» понимается снижение когнитивного функционирования по сравнению с преморбидным уровнем — индивидуальной нормой. СКН включают сосудистые легкие (умеренные) КН и сосудистую деменцию (СоД). Сосудистые легкие (умеренные) КН представляют собой промежуточную стадию между возрастной нормой и СоД. Если вследствие когнитивного дефицита у пациента формируется зависимость от посторонней помощи, то говорят о наличии СоД. [9–11].

В диагностических критериях как Американской кардиологической ассоциации (The American Heart Association, АНА) с Американской ассоциацией по изучению инсульта (American Stroke Research Association, ASA) [12], так и Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, VasCog) [13] выделяют два основных клинико-патогенетических варианта СКН: постинсультный и подкорковый. При *постинсультном* варианте КН дебютируют или впервые обращают на себя внимание вскоре после ишемического или геморрагического инсульта. Обычно в качестве разумной временной последовательности, которая аргументирует корректность

диагноза, рассматривается временной промежуток в 3–6 мес между инсультом и развитием КН. *Подкорковый* вариант развивается без инсульта вследствие повторных немых инфарктов/микрокровоизлияний преимущественно подкорковой локализации и/или диффузных изменений глубинных отделов белого вещества. Подкорковый вариант КН имеет характерные клинические особенности, о которых будет сказано ниже.

Постинсультные когнитивные нарушения

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что КН являются самым распространенным последствием инсульта. В зависимости от выбранной диагностической методики частота встречаемости постинсультных КН варьирует от 21,8 до 96 % (табл. 1) [14–21]. В российской популяции, по данным нейропсихологического исследования 350 пациентов, перенесших инсульт, распространенность деменции после острого нарушения мозгового кровообращения составляет 21 %, легких (умеренных) КН — 62 % [22].

Как уже указывалось, основным аргументом сосудистой этиологии КН после инсульта является разумная временная последовательность: КН дебютируют или впервые обращают на себя внимание в первые 3–6 мес после инсульта. Однако и в этом случае необходимо исключение другой этиологии. Известно, что инсульт, в том числе и небольшой по объему, может приводить к декомпенсации бессимптомно протекающего сопутствующего нейродегенеративного процесса. И, таким образом, манифестировавшие после инсульта КН могут быть связаны с декомпенсацией латентной болезни Альцгеймера (БА). Так, по данным Н.Н. Яхно и М.А. Чердак [23], приблизительно в трети случаев постинсультных КН выявляются нейрохимические биомаркеры БА. По мнению экспертов VasCog, наличие прогрессирующих амнестических расстройств, так же как и транскортикальной сенсорной афазии и других первичных «корковых» когнитивных симптомов, не характерно для исключительно сосудистых КН (в отсутствии инсульта соответствующей локализации) [13].

Клиническая картина постинсультных КН разнообразна и зависит от локализации инсульта. Однако следует оговориться, что когнитивная симптоматика после инсульта почти всегда выходит за рамки видимого очага. Это объясняется, во-первых, преходящей дисфункцией связанных с пострадавшим очагом церебральных зон. Во-вторых, инсульту в большинстве случаев предшествуют другие острые сосудистые поражения, в том числе «немые» инфаркты и микрокровоизлияния, диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз), а в некоторых случаях — латентная БА. Поэтому достоверными факторами риска более выраженных КН после инсульта, наряду с пожилым возрастом и «стратегической» локализацией ишемического

Таблица 1. Распространенность постинсультных когнитивных нарушений

Table 1. Prevalence of post-stroke cognitive impairment

Публикация (автор, год, страна) Publication (author, year, country)	Давность инсульта, мес Prescription of stroke, months	Метод исследования Research method	Число пациентов Number of patients	Результат, % Result, %
C. Gutierrez Perez и соавт., 2011, Швеция [14] C. Gutierrez Perez et al., 2011, Sweden [14]	38 дней 38 days	MMSE, нейропсихологические тесты MMSE, neuropsychological tests	74	39,0 (MMSE) 96,0 (тесты) 39,0 (MMSE) 96,0 (tests)
A. Douiri и соавт., 2013, Великобритания [15] A. Douiri et al., 2013, United Kingdom [15]	3	MMSE	4212	24,0
A. Jacquin и соавт., 2014, Франция [16] A. Jacquin et al., 2014, France [16]	3	MMSE, MoCa	220	47,3
S.M. Rasquin и соавт., 2004, Нидерланды [17] S.M. Rasquin et al., 2004, Netherlands [17]	6	Нейропсихологические тесты Neuropsychological tests	176	69,0
H. Ihle-Hansen и соавт., 2011, Норвегия [18] H. Ihle-Hansen et al., 2011, Norway [18]	12	MMSE, TMT, ADAS-Cog	206	57,1
P.S. Sachdev и соавт., 2006, Австралия [19] P.S. Sachdev et al., 2006, Australia [19]	3–6	MMSE, тесты MMSE, tests	169	48,0
K.H. Yu и соавт., 2013, Корея [20] K.H. Yu et al., 2013, Korea [20]	3	MMSE	620	69,8
W.K. Tang и соавт., 2006, Гонконг [21] W.K. Tang et al., 2006, Hong Kong [21]	3	MMSE	179	21,8

Примечание. MMSE (Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса, MoCa (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская когнитивная шкала, TMT (Trail Making Test) — тест прокладывания пути, ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) — шкала оценки болезни Альцгеймера.

Note. MMSE — Mini-Mental State Examination, MoCa — Montreal Cognitive Assessment, TMT — Trail Making Test, ADAS-Cog — Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale.

или геморрагического очага, являются повторный характер инсульта, наличие выраженных изменений белого вещества и атрофии медиальных отделов височной доли [7, 23–26].

«Подкорковый вариант» сосудистых когнитивных нарушений

Термином «подкорковые» сосудистые КН принято обозначать не связанные с инсультом постепенно прогрессирующие КН, в основе которых лежит сосудистое поражение подкорковых серых узлов и глубинных отделов белого вещества головного мозга в результате микроангиопатии [27–29]. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при поражении сосудов небольшого калибра (гипертензивная, диабетическая или иная микроангиопатия) в первую очередь страдают церебральные перфорантные артерии, питающие подкорковые и глубинные структуры. В большинстве случаев сосудистое поражение указанных структур проходит без клинически очерченных инсультов, так как размеры уязвимых сосудов невелики и, следовательно, объем ишемического очага

при их закупорке также невелик, поэтому сосудистое поражение мозга формируется без отчетливых острых эпизодов, но по типу постепенного прогрессирования клинической симптоматики.

Подкорковые серые узлы интегрированы в единые замкнутые функциональные системы с префронтальными отделами лобных долей головного мозга, которые отвечают за познавательную деятельность, эмоции и поведение [30]. Поражение подкорковых серых узлов или их разобщение с передними отделами мозга приводит к развитию вторичной лобной дисфункции. Клинически это проявляется в первую очередь нарушением внимания и снижением так называемой управляющей функции. Признаками нарушения внимания выступают уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения) и колебания уровня концентрации (флюктуации). При этом интеллектуальная активность пациентов снижается, выполнение умственной работы требует значительно большего времени. Характерны жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе, отвлекаемость, «потерю нити» деятельности. Для объективизации нарушений внимания наиболее

чувствительны тесты «на время»: назвать как можно больше слов на букву С, проба Шульте, символично-числовое кодирование в различных модификациях, тесты построения маршрута [19, 27–29, 31, 32].

К управляющим функциям головного мозга относится способность к планированию и контролю собственной познавательной деятельности и поведения. Недостаточность управляющей функции приводит к нерешительности и трудностям планирования последовательности действий, к снижению интеллектуальной гибкости и повышенной импульсивности. Интеллектуальная гибкость — это способность менять поведенческий стереотип или вносить коррективу в первоначальный план деятельности. Недостаточность интеллектуальной гибкости приводит к двигательным, вербальным или интеллектуальным персеверациям. Наиболее чувствительной методикой для объективизации недостаточности интеллектуальной гибкости считается тест построения маршрута (часть Б), где пациент должен быстро переключаться с букв на цифры и обратно. Под импульсивностью понимают недостаточность торможения неподходящих вариантов решения интеллектуальной задачи. Так, пациент с импульсивностью в ответ на вопрос «Что общего между яблоком и грушей?» отвечает, что «яблоко круглое, а груша продолговатая», то есть буквально говорит первое, что пришло в голову. Для выявления импульсивности применяются пробы на поиск сходств и различий (Что общего между «...» и «...?»), тесты с выбором реакции на стимул, сортировочные тесты и др. Импульсивность часто достаточно демонстративна в тесте рисования часов (рис. 1) [19, 27–29, 31, 32].

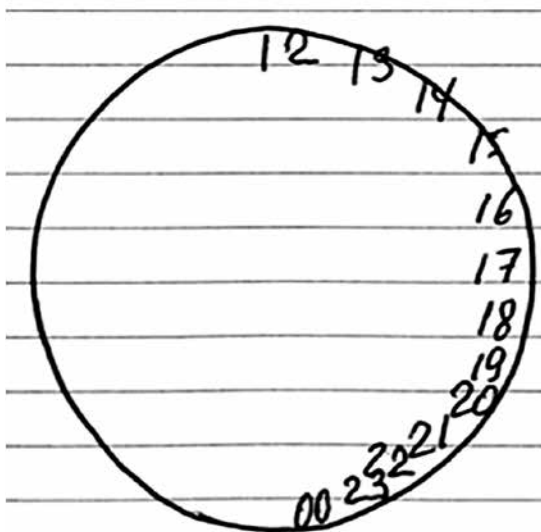


Рис. 1. Импульсивность в тесте рисования часов у пациента с сосудистыми когнитивными нарушениями: числа расположены на одной половине циферблата (1) и не соответствуют общепринятым (2)
Fig. 1. Impulsivity in the clock drawing test in a patient with vascular cognitive impairment: the numbers are located on one half of the dial (1) and do not correspond to the generally accepted ones (2)

По некоторым наблюдениям, нарушение внимания (брадифрения и флюктуация) наиболее характерно для пациентов с выраженным лейкоареозом, а снижение управляющих функций (персеверация и импульсивность) — для поражения подкорковых серых узлов [33].

К характерной особенности подкоркового варианта СКН относят умеренную зрительно-пространственную дисгнозию и диспраксию, вторая проявляется, в частности, при рисовании трехмерных фигур (кубик, стол с четырьмя ножками, домик и др.) и в тесте часов. Нейропсихологический анализ свидетельствует, что зрительно-пространственные нарушения при СКН в основном носят вторичный характер по отношению к лобной импульсивности [31, 32]. Однако нельзя исключить патогенетическую роль первичного поражения полосатых тел, которые играют важную роль в синтезе сенсорных и афферентных потоков в коре головного мозга. Следует отметить, что полосатые тела, как и другие подкорковые серые узлы являются типичной локализацией лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии.

Память при подкорковом варианте СКН также нарушена, но в легкой или умеренной степени, что несопоставимо с той амнезией, которая наблюдается при БА. Пациенты могут забывать оперативную рабочую или бытовую информацию (что где лежит, что нужно сделать, что прочитал, увидел или услышал), при этом зрительная память нарушена в большей степени по отношению к слухоречевой. Однако нарушения памяти никогда не распространяются на события жизни: пациент без труда припоминает, что делал вчера, куда ходил, с кем встречался и др. Нехарактерны амнестическая дезориентировка во времени, утрата памяти о недавнем прошлом при сохранности отдаленной памяти (закон Рибо), конфабуляции [31, 32].

Также нехарактерны для «чистых» СКН, без сопутствующего нейродегенеративного процесса, такие первичные «корковые» нейропсихологические синдромы, как агнозия, апраксия и афазия. Исключением из этого правила являются корковые инсульты соответствующей локализации.

Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений

В целом КР представляют собой достаточно распространенный вид неврологических нарушений, особенно среди лиц старших возрастных групп. При этом чаще всего они возникают при нейродегенеративных заболеваниях: БА, нейродегенерации с тельцами Леви, лобно-височной дегенерации и др., а не при цереброваскулярной патологии. Поэтому для обоснованного диагноза сосудистых КН очень важно доказать, что КН связаны именно с сосудистым поражением мозга, а не с иными причинами. Как уже говорилось, в случае постинсультных КН в качестве такого доказательства

рассматривается разумная временная последовательность между инсультом и диагнозом КН (до 6 мес).

Аргументация при подкорковом варианте СКН более сложная. Согласно рекомендациям VasCog (2014), диагноз правомочен при преобладании в нейропсихологическом статусе нарушений внимания и управляющей функции и наличии как минимум одного из поддерживающих критериев — эмоциональных расстройств (депрессия, апатия или эмоциональная лабильность), нарушения равновесия или походки или тазовых расстройств [13].

Достаточным доказательством сосудистой этиологии КН, согласно рекомендациям VasCog, считается наличие у пациентов одного из следующих клинических признаков [13]:

- КН дебютируют вскоре после острого нарушения мозгового кровообращения, что доказывается документированным инсультом в анамнезе или соответствующей клинической симптоматикой (гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия, центральный паралич VII или XII пары черепно-мозговых нервов, псевдобульбарный синдром);
- при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе — снижение темпа обработки информации, нарушение внимания и/или управляющей функции в сочетании с одним или более дополнительными симптомами, а именно:
 - раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, магнитная, апракто-атактическая или паркинсоническая) либо наличие неустойчивости и частые падения;
 - раннее развитие тазовых нарушений, не связанных с урологическим заболеванием;
 - изменение личности или настроения: абulia, депрессия, эмоциональная лабильность.

Циркуляция возбуждения по лобно-подкорковым «кругам» важна не только для осуществления познавательной деятельности, но и для эмоциональной «настройки» целенаправленного поведения, поэтому при поражении подкорковых узлов и/или глубинных отделов белого вещества в результате церебральной микроангиопатии закономерно развиваются изменения в эмоциональной сфере в виде депрессии, эмоциональной лабильности и апатии. По данным Т.Г. Вознесенской, депрессивная симптоматика отмечается приблизительно у 80 % пациентов с СКН легкой или умеренной выраженности, при этом более чем у 50 % пациентов она достигает синдромального уровня [34]. По данным С.К. Межмидиновой и соавт., выраженность депрессии по шкале Бека с умеренной силой связи значимо коррелирует со стадией лейкоареоза, по визуальной шкале Фазекаса (Fazekas, 1987), у пациентов с артериальной гипертензией [35]. В метаанализе эпидемиологических исследований S.P. Rensma и соавт. было показано, что депрессия у пациентов старше 60 лет сопровождается значимо более выраженными

нейрорадиологическими признаками «церебральной микроангиопатии» (гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств, церебральная атрофия) и симптомными инсультами в анамнезе [36].

Согласно результатам исследования состояния сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study), депрессия у пожилых ассоциирована с сосудистыми очагами в области базальных ганглиев, а прогрессирование депрессивных расстройств — с поражением подкоркового белого вещества [37]. Все приведенные выше данные рассматриваются в настоящее время как аргументы в пользу гипотезы так называемой сосудистой депрессии, которая часто сопровождает СКН и, по мнению экспертов VasCog, является поддерживающим диагностическим критерием подкоркового варианта СКН. С нашей точки зрения, субсиндромальная депрессия и эмоциональная лабильность часто лежат в основе так называемых субъективных неврологических симптомов (хроническая головная боль и хроническая боль иной локализации, несистемное головокружение, шум, гул, тяжесть и другие неприятные ощущения в голове, нарушения сна, повышенная утомляемость), которые приводят больного с начальными стадиями СКН к врачу.

Другой поддерживающий диагноз признак — двигательные расстройства в виде нарушения равновесия и/или походки. В большой серии работ, проведенных в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова под руководством академика Н.Н. Яхно, была показана статистически значимая связь между нарастанием СКН, увеличением выраженности лейкоареоза и прогрессированием нарушений равновесия и ходьбы у пациентов с «дисциркуляторной энцефалопатией» [38–41]. Предполагается, что в основе нарушений равновесия и ходьбы при хроническом цереброваскулярном заболевании, как и в основе сосудистых КН, лежит нарушение связей префронтальной коры с подкорковыми структурами и мозжечком с развитием вторичной дисфункции передних отделов мозга. В связи с этим данный вид нарушений походки нередко обозначается термином «лобная дисбазия». Ему присущи следующие признаки [38–43]:

- трудности инициации и замедленность: увеличение латентного периода перед первым шагом, топтание на месте, снижения темпа ходьбы;
- расширение базы ходьбы, пошатывания и неустойчивость, в особенности при поворотах, которые осуществляются «единым блоком» (голова, туловище и ноги поворачиваются одновременно), что может приводить к падениям.
- укорочение длины шага, шаркающая, семенящая походка при сохранных содружественных движениях руками;
- нарушение многозадачности: походка значительно ухудшается при отвлечении внимания, например, при разговоре.

По данным В.Г. Брыжахинной и соавт., клинически значимые нарушения постральной устойчивости и походки отмечаются приблизительно в 67 % случаев синдрома «дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП)»; отсутствуют указанные расстройства лишь на самых ранних стадиях хронической мозговой недостаточности. Клинические и стабиллографические методы исследования показывают, что нарушения постральной устойчивости и походки на развернутых стадиях синдрома ДЭП связаны с недостаточностью центральной интеграции и координации отдельных (сенсорных, пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых, периферических) компонентов статиколокомоторной системы [39, 40, 41].

Важнейшим для верификации сосудистой природы КР является нейрорадиологическое исследование, в отсутствие которого диагноз может быть только предположительным. При этом магнитно-резонансная томография намного предпочтительней компьютерной рентгеновской томографии, так как является существенно более чувствительным методом. Согласно консенсусу международных экспертов STRIVE 2 (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), признаками «церебральной микроангиопатии» на МРТ головного мозга являются [2]:

- свежие лакунарные инфаркты;
- лакуны предположительно сосудистого происхождения;
- гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) предположительно сосудистого происхождения;
- микрокровоизлияния;
- корковые микроинфаркты;
- поверхностный корковый сидероз;
- расширение периваскулярных пространств (криблы);
- вторичная церебральная атрофия.

Однако перечисленные радиологические находки широко распространены в популяции среди представителей старших возрастных групп и не всегда сопровождаются КР, поэтому существует определенный количественный критерий выраженности данных расстройств, который должен учитываться. Так, согласно диагностическим критериям VasCog, диагностически значимым является наличие более 2 лакун вне ствола мозга либо сливных ГИБВ (по шкале Фазекаса 2-я или 3-я стадия) или стратегическая локализация единичного церебрального инфаркта/кровоизлияния [13]. Следует также иметь в виду высокую коморбидность сосудистых и дегенеративных заболеваний мозга.

Лечение сосудистых когнитивных нарушений

Лечение СКН должно быть прежде всего направлено на его причину (артериальную гипертензию, атеросклероз, сахарный диабет) и профилактику острых нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, пациентам с СКН в первую очередь проводят мероприятия по нормализации артериального давления,

липидного спектра, углеводного обмена, назначают по соответствующим показаниям антиагреганты или антикоагулянты. Предполагается, что на фоне перечисленных мер, риск нарастания КР и наступления сосудистой деменции также снижается.

Практически наиболее убедителен профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении СоД. В большом ряду крупных наблюдательных исследований показано, что антигипертензивная терапия снижает риск развития этого тяжелого осложнения [44–46]. Однако очень важным являются своевременное начало и продолжительная приверженность терапии. Так, чем моложе были пациенты в начале наблюдения и чем длительнее проводилась антигипертензивная терапия, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время он не зависел от фармакологического класса антигипертензивных препаратов.

Следует отметить, что профилактический эффект антигипертензивной терапии показан преимущественно в ретроспективных наблюдениях. Результаты интервенционных рандомизированных исследований оказались хуже, вероятно, из-за меньшего срока наблюдения. Лишь в исследовании систолической гипертензии в Европе (Systolic Hypertension in Europe trial, Syst-Eur) было показано снижение заболеваемости деменцией [47], в то время как в других работах данный показатель существенно не изменился [48–50]. Нет также убедительных данных, что терапия статинами, антиагрегантами или антикоагулянтами препаратами может уменьшать риск деменции [51, 52]. Таким образом, управление факторами сосудистого риска является обязательным, но не достаточным у пациентов с СКН, так как не гарантирует отсутствия прогрессирования когнитивных расстройств и не приводит к регрессу уже имеющейся симптоматики.

С конца XX в. предпринимаются попытки фармакологического вмешательства в патогенез ишемического повреждения нейронов при хронической цереброваскулярной патологии и патофизиологические основы КР. В этом плане достаточно перспективно использование препаратов из группы альфа-адреноблокаторов, которые совмещают в себе благоприятное вазотропное действие в отношении церебральных сосудов и прямой нейротропный эффект за счет модуляции активности церебральных нейротрансмиттерных систем. Любопытно, что до внедрения в практику ингибиторов ацетилхолинэстеразы единственным препаратом, официально рекомендованным американскими регуляторными органами (Food and Drug Administration) для лечения деменции, был гидергин: синтетический аналог алкалоида спорыньи с альфа-адреноблокирующей активностью. Способность улучшать память и другие когнитивные функции рассматриваются как класс-эффект, характерный для альфа-адреноблокаторов.

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения препарата ницерголин (Сермион®) — представителя класса альфа-адреноблокаторов. Ницерголин представляет собой полусинтетическое производное алкалоидов спорыньи, содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Препарат обладает альфа-адреноблокирующим действием, благодаря которому происходит оптимизация микроциркуляторного церебрального кровотока [53, 54].

Однако не меньшее, а, вероятно, существенно большее значение для когнитивного функционирования пациентов имеет прямое воздействие Сермиона® на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Применение препарата способствует увеличению активности норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что помогает оптимизации когнитивных процессов. Длительная терапия Сермионом® способствует улучшению когнитивных функций и уменьшению выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией [53, 54]. Таким образом, ницерголин можно назвать нейротрансмиттерным препаратом тройного действия: применение препарата содействует активации ключевых для познавательной деятельности церебральных систем. Поэтому положительный эффект ницерголина в отношении памяти, концентрации внимания и других высших мозговых функций может наблюдаться не только при преддементных КН, но и при деменции, в том числе при его назначении в качестве средства адьювантной терапии.

Ницерголин имеет солидную доказательную базу в виде целого ряда клинических рандомизированных исследований. А. Ves и соавт. использовали препарат у пациентов ($n = 72$) с артериальной гипертензией и ГИБВ. После курса терапии отмечено значимое улучшение слухоречевой и зрительной памяти, а также концентрации внимания [55]. В других работах показан положительный эффект Сермиона® в отношении когнитивных функций у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта [56–57].

В опубликованном в 2001 г. Кокрейновском систематическом обзоре проанализированы результаты 11 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, в которых участвовало в общей сложности около 1500 пациентов с КН в возрасте старше 50 лет. Пациенты получали ницерголин в дозе 30–60 мг/сут в течение 3–24 мес. Все исследования показали сходные результаты: терапия ницерголином способствовала значимому улучшению когнитивных функций (балл по MMSE), регрессу поведенческих расстройств, увеличению самостоятельности в повседневной жизни и положительной динамике клинического статуса в целом [58].

Самым масштабным исследованием применения Сермиона® была работа P. Boulu (1990), который наблюдал около 10,5 тыс. пациентов с нарушениями памяти на фоне сосудистого поражения головного мозга, получавших лечение Сермионом® в дозе 30 мг/сут в течение 6 мес. Было показано улучшение памяти, внимания и межличностного взаимодействия, причем улучшение памяти становилось статистически значимым уже через месяц терапии. В рамках исследования анализировалось терапевтическое действие препарата у лиц в 2 возрастных группах (55–65 и 65+ лет): оно оказалось сопоставимым [59].

По данным всех проведенных исследований, Сермион® характеризуется удовлетворительным профилем безопасности и переносимости, в том числе и при использовании у пациентов пожилого возраста. К числу немногочисленных побочных эффектов относятся жалобы пациентов на сухость во рту, запоры или диарею, редко на гипотензию.

Переносимость и безопасность ницерголина отдельно анализировались в другом метаанализе, где были обобщены данные 29 исследований, в которых приняли участие около 2500 пациентов в возрасте от 48 лет до 81 года. Пациенты получали ницерголин в дозе 30–60 мг/сут в течение 3–24 мес. Частота эффекта прекращения терапии была ниже в группе ницерголина, однако этот показатель не достигал статистической значимости по отношению к плацебо (относительный риск (ОР) 0,92, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,7–1,21, $p = 0,57$) или к другой терапии (ОР 0,45, 95 % ДИ 0,10–1,95, $p = 0,28$). Отмечалась тенденция к несколько большей частоте нежелательных явлений в группе ницерголина (ОР 1,05, 95 % ДИ 0,93–1,2, $p = 0,42$), но серьезные нежелательные явления, наоборот, на фоне применения ницерголина регистрировались реже (ОР 0,85, 95 % ДИ 0,50–1,45). На основании полученных данных авторы пришли к следующему выводу: ницерголин хоть и является производным спорыньи, но его профиль безопасности лучше, чем у других ее производных, таких как эрготамин и эрготоксин. Результаты систематического обзора и метаанализа свидетельствуют, что ницерголин обладает изученным профилем безопасности, при этом ни в одном из исследований, включенных в данную работу, не сообщалось о случаях фиброза или эрготизма при приеме ницерголина [60].

Заключение

Следует подчеркнуть, что своевременная диагностика, достижение удовлетворительного контроля над этиологическими факторами сосудистого риска, проведение патогенетической нейропротективной терапии и оптимизация образа жизни позволяют обоснованно рассчитывать на прекращение или по меньшей мере замедление темпа прогрессирования сосудистых КН и повышение качества жизни пациентов и их родственников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al.; STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
2. Duering M., Biessels G.J., Brodtmann A. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease – advance since 2013. *Lancet Neurol* 2023;22(7): 602–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X
3. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(9):2376–87. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036
4. Qiu C., Cotch M.F., Sigurdsson S. et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology* 2010;75(24):2221–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182020349
5. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001;6(3):10–9. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Clinical – MRI comparison in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Cognitive impairment. *Nevrologicheskyy Zhurnal = Journal of Neurology* 2001;6(3):10–9. (In Russ.).
6. The LADIS Study Group. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):577–88. DOI: 10.1159/000334498
7. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1006–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
8. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(1):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N. et al. Clinical appearance and diagnostic issues of chronic cerebrovascular disease (chronic brain ischemia) in early (pre-dementia) stage. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2021;13(1):4–12. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
9. Боголепова А.Н. Сосудистые когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(10):17–23. Bogolepova A.N. Vascular cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. = S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry* 2022;122(10):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212210117
10. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014;6(1):74–9. Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2014;6(1):74–9. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79
11. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(3S):61–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic brain ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Nevrologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019;11(3S):61–7. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
12. 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):2672–713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
13. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28(3):206–18. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034
14. Gutiérrez Pérez C., Savborg M., Pahlman U. et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(6):622–9. DOI: 10.1002/gps.2573
15. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke* 2013;44:138–45. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
16. Jacquin A., Binquet C., Rouaud O. et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis* 2014;40:1029–38. DOI: 10.3233/JAD-131580
17. Rasquin S.M., Verhey F.R., van Oostenbrugge R.J. et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1562–7. DOI: 10.1136/jnnp.2003.024190
18. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Wyller TB. et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:401–7. DOI: 10.1159/000335361
19. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:275–83. DOI: 10.1159/000091434
20. Yu K.H., Cho S.J., Oh M.S. et al.; Korean-Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Study Group. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea. *Stroke* 2013;44:786–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.668343
21. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. et al. Frequency and clinical determinants of poststroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:65–71. DOI: 10.1177/0891988706286230
22. Верbitsкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(1):37–42. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A. et al. Post-stroke cognitive impairment (5 years follow-up results). *Nevrologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2018;10(1):37–42. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
23. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. *Неврологический журнал* 2012;5(5):10–5. Cherdak M.A., Yakhno N.N. Neurodegenerative and vascular risk factors of post-stroke cognitive disorders. *Nevrologicheskyy Zhurnal = Journal of Neurology* 2012;5(5):10–5. (In Russ.).
24. Molad J., Kliper E., Korczyn A.D. et al. Only white matter hyperintensities predicts post-stroke cognitive performances among cerebral small vessel disease markers: Results from the TABASCO Study. *J Alzheimers Dis* 2017;56(4):1293–99. DOI: 10.3233/JAD-160939
25. Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В. и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012;4(2S):17–22.

- Cognitive disorders in patients after ischemic stroke. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psychosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatic* 2012;4(2S):17–22. (In Russ.).
26. Чердак М.А. Клиническая гетерогенность постинсультных нервно-психических расстройств. *Неврологический журнал* 2017;22(5):259–66.
Cherdak M.A. Clinical heterogeneity of post-stroke neuropsychiatric disorders. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2017;22(5):259–66. (In Russ.).
 27. Chui H.C. Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin* 2007;25(3):717–40. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.04.003
 28. Roh J.H., Lee J.H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke* 2014;16(1):18–26.
DOI: 10.5853/jos.2014.16.1.18
 29. Román G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1(7):426–36.
DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
 30. Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873–80.
DOI: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
 31. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(2):13–7.
Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(2):13–7. (In Russ.).
 32. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал* 2006;11(Прил. 1):57–6.
Lokshina A.B., Zakharov V.V. Mild and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2006;11(S1):57–63. (In Russ.).
 33. Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol* 2016;116(5):2093–104.
DOI:10.1152/jn.00221.2016
 34. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврологический журнал* 2010;15(2):4–18.
Voznesensaya T.G. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in cognitive impairment in elderly. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2010;15(2):4–18. (In Russ.).
 35. Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(2):40–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
Mejmidinova S.K., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Anxiety, depressive and motivation disorders in arterial hypertension. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psychosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2021;13(2):40–6. (In Russ.).
DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
 36. Rensma S.P., van Sloten T.T., Launer L.J., Stehouwer C.D.A. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:164–73.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003
 37. Steffens D.C., Krishnan K.R., Crump C., Burke G.L. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 2002;33:1636–44.
DOI: 10.1161/01.str.0000018405.59799.d5
 38. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал* 2001;6(2):10–6.
Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Clinical-MRI comparison in dyscirculatory encephalopathy. Message 1. Movement impairment. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2001;6(2):10–6. (In Russ.).
 39. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией. *Вестник практической неврологии* 2003;7(7):17–21.
Brizhahina V.G., Damulin I.V. Statolokomotor impairment in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy and dementia. *Vestnik prakticheskoi nevrologii* = *Herold of practical neurology* 2003;7(7):17–21. (In Russ.).
 40. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал* 2004;9(2):11–6.
Brizhahina V.G., Damulin I.V., Yakhno N.N. Gait and stance impairment in dyscirculatory encephalopathy. Message 1. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2004;9(2):11–6. (In Russ.).
 41. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал* 2004;9(4):13–8.
Damulin I.V., Brizhahina V.G., Shashkova E.V., Yakhno N.N. Gait and stance impairment in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Clinico-morphological and MRI comparison. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2004;9(4):13–8. (In Russ.).
 42. Vizcarra J.A., Lang A.E., Sethi K.D., Espay A.J. Vascular parkinsonism: deconstructing the syndrome. *Mov Disord* 2015;30(7):886–94. DOI: 10.1002/mds.26263
 43. Liston R., Mickelborough J., Bene J., Tallis R. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing* 2003;32(3):252–8. DOI: 10.1093/ageing/32.3.252
 44. Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009;72:1727–34.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f
 45. Peila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165–70. DOI: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93
 46. Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L. et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999;56:991–6. DOI: 10.1001/archneur.56.8.991
 47. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–51.
DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
 48. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al.; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875–84.
DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4
 49. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86.
DOI: 10.1097/00004872-200305000-00011
 50. Peters R., Beckett N., Forette F. et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
 51. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257:85–90. DOI: 10.1007/s00415-009-5271-7
 52. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1198.
DOI: 10.1136/bmj.a1198

53. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева 2016;(3):103–8.
Zakharov D.V., Mikhailov V.A. Problems of cerebral microcirculation as therapeutic goal. Obozrenie psikiatrii i medicinskoi psihologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology 2016;(3):103–8. (In Russ.).
54. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Investig 2008;28(9):533–52.
DOI: 10.2165/00044011-200828090-00001
55. Bes A., Orgogozo J.M., Poncet M. et al. A 24-month placebo-controlled multicenter pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoencephalopathy. Eur J Neurol 1999;6(3):313–22.
DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x
56. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E. Ergoloids and ischemic strokes: efficacy and mechanism of action. J Int Med Res 1995;23(3):154–66. DOI: 10.1177/030006059502300302
57. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(10):81–6.
Koval'chuk V.V. Treatment of cognitive and psychoemotional disorders in poststroke patients. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(10):8186. (In Russ.).
58. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other forms of cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2001;2001(4):CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159
59. Boulu P. Effets du sermion sur troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Tempo Medical 1990;397:24–7. (In French).
60. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. BMJ Open 2014;4(7):e005090.
DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005090

ORCID автора / ORCID of author

В.В. Захаров/V.V. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Финансирование. Материал подготовлен при поддержке компании «Виатрис».

Financing. Material prepared with support Viartis.

Статья поступила: 08.10.2023. Принята в печать: 17.11.2023. Опубликовано онлайн: 29.12.2023.

Article submitted: 08.10.2023. Accepted for publication: 17.11.2023. Published online: 29.12.2023.