

Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей

И.В.Дамулин✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассматриваются сосудистые когнитивные нарушения. Особое внимание уделено поражению лобных долей при этой патологии. Подчеркивается, что нарушения памяти редко являются доминирующими в клинической картине заболевания, чаще ведущее значение имеет лобный синдром. Рассматриваются связи передних отделов головного мозга с другими структурами центральной нервной системы. Анализируется значение колебаний артериального давления при когнитивных расстройствах сосудистого генеза. Подчеркивается значение нейропластических процессов при сосудистой деменции.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая деменция, исполнительные функции, патогенез, лобные доли.

✉damulin@mmascience.ru

Для цитирования: Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: значение поражения лобных долей и их связей. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 32–36.

Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections

I.V.Damulin✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article deals with vascular cognitive impairment. Particular attention is paid to the defeat of the frontal lobes in this pathology. It is stressed that memory disorders are rarely dominant in the clinical picture of the disease, often leading value is "frontal" syndrome. We consider the relation of the front of the brain with other structures of the central nervous system. Analyzes the importance of fluctuations in blood pressure when cognitive disorders of vascular origin. It stresses the importance of neuroplastic processes in vascular dementia.

Key words: vascular cognitive impairment, vascular dementia, executive function, pathogenesis, the frontal lobes.

✉damulin@mmascience.ru

For citation: Damulin I.V. Cognitive impairment of vascular genesis: the value of the defeat of the frontal lobes and their connections. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 32–36.

Актуальность изучения цереброваскулярных заболеваний, как острых, так и хронических, в настоящее время сомнений не вызывает [1–3]. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практической деятельности встречаются часто [4], особенно у пожилых [5, 6]. По данным аутопсии сосудистая деменция выявляется в 1/3 случаев всех деменций [4]. При этом сосудистая деменция, особенно ее субкортикальный вариант, рассматривается как наиболее частая причина деменции в пожилом и старческом возрасте [7, 8]. Сосудистые когнитивные нарушения являются собирательным понятием, включающим различные не только по патогенезу, но и по клинической симптоматике, ее выраженности, терапии и прогнозу состояния [4, 5, 9]. Впрочем, данное утверждение верно и для постинсультной деменции, причем после инсульта неврологический дефект не только связан с имеющимся очагом ишемии [5], но и влияет на головной мозг в целом [10]. Также получены данные, свидетельствующие о риске развития болезни Альцгеймера (БА) у лиц с сосудистыми факторами риска и инсультом в анамнезе [5]. Перенесенный инсульт в 3 раза увеличивает риск возникновения деменции [11]. При этом риск повторного инсульта после первого составляет 26% в течение последующих 5 лет и 39% – в течение 10 лет [12] и в целом в 15 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции для лиц соответствующего возраста [13, 14].

Некоторые авторы рассматривают нарушения исполнительных функций как один из ключевых признаков, отличающих сосудистую деменцию от БА [15]. При этом в практической деятельности часто встречается смешанная деменция, обусловленная сочетанием альцгеймеровских и сосудистых изменений [5].

Помимо нарушения исполнительных (более точное название – управленческих/управляющих или регуляторных/регулирующих) функций [9, 16, 17] для сосудистой деменции характерно замедление скорости психомоторных процессов [18]. Выраженные нарушения памяти для суб-

кортикальной сосудистой деменции, особенно для ее начальных этапов, нехарактерны [4].

Исполнительные функции, нарушения которых часто встречаются у больных сосудистой деменцией, осуществляются лобными долями головного мозга [5, 16]. Следует заметить, что нейроны лобных долей гетерогенны по своему строению и специализации, что неудивительно, учитывая отсутствие узкой специализации этих отделов головного мозга и, напротив, участие лобных долей практически во всех проявлениях церебральной деятельности человека [16]. При этом у человека префронтальные отделы коры составляют в среднем 29% от всей коры, у обезьян – от 11,5 до 17%, у собак – 7% и у кошек – 3,5% [16]. И даже у дельфинов, имеющих большой мозг, в основном его размеры определяются не лобными, а теменными отделами [16].

Лобные доли играют ключевую роль в осуществлении высшего контроля и регуляции других когнитивных процессов и обеспечивают комплексные процессы мышления и поведения, направленные, в частности, на достижение поставленной перед индивидуумом задачи [16, 19–21]. Именно с лобными долями связаны процессы торможения и переключения между различными заданиями, параметры рабочей памяти и процессы внимания, осуществление адаптивного поведения индивидуума, сохранность этических норм [16, 20]. Развитие исполнительных функций и их последующие, в старческом возрасте, изменения происходят параллельно анатомическим изменениям лобных долей головного мозга и их связей [21]. Одним из ведущих проявлений нарушений со стороны исполнительных функций является игнорирование/непонимание цели, стоящей перед индивидуумом [21].

Фронтально-субкортикальные круги и симптомы их поражения

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что существующие фронтально-субкортикальные круги – дорсолатеральный, вентромедиальный и орбитофронталь-

ный – вовлечены в обеспечение когнитивных, эмоциональных и мотивационных процессов [19, 20]. Проекция префронтальной коры связывает ее не только с соименными, но и с контрлатеральными субкортикальными структурами [16]. Дорсолатеральная лобная кора имеет непосредственные связи с дорсолатеральной частью головки хвостатого ядра и обеспечивает собственно исполнительные функции, включая способность к выбору цели, планированию, беглости речи, переключению заданий в невербальной сфере, ингибированию неактуальных в текущий момент действий, рабочей памяти, организации когнитивной деятельности, решению проблем, абстрактному мышлению, а также к контролю за производимыми действиями [20, 21]. Вентромедиальный круг, связанный с возникновением мотиваций, начинается от передних отделов зубчатой извилины и проецируется в nucleus accumbens [20], обеспечивая мониторинг поведения и внесение в него по мере необходимости коррекционных поправок [21]. Поражение структур, входящих в этот круг, часто приводит к апатии, замедленности психомоторных реакций и снижению социальных контактов, что в немалой степени связано с повышенной возбудимостью и импульсивностью [19, 20]. Пути от орбитофронтальной коры идут к вентромедиальным отделам хвостатого ядра, а их поражение часто приводит к социально неприемлемому поведению [20], связанному с неверной оценкой рисков и появлением неадекватных существующей ситуации поведенческих реакций [21].

В отличие от других участков коры развитие орбитофронтальных отделов происходит относительно медленно и заканчивается лишь в подростковом возрасте, примерно к 18 годам [16]. Считается, что в основе нормального развития орбитофронтальной коры лежит отношение родителей к ребенку в течение первых месяцев жизни [16]. Наличие стрессовых для ребенка ситуаций в этот период приводит к нарушению формирования префронтальной коры и последующей, во взрослой жизни, его социальной дезадаптации [16].

В целом функционирование вентромедиальных отделов лобных долей остается предметом дискуссий [22]. Однако следует заметить, что помимо прочего именно эти отделы ответственны за так называемый феномен предугадывания [22].

Поэтому вполне понятен тот спектр поведенческих расстройств, которые могут отмечаться у больных с сосудистым поражением лобных долей: у одних пациентов в клинической картине заболевания доминирует апатия, у других – расторможенность, пугливость, у третьих – может быть сочетание одного и другого [16, 23]. При этом существующие «лобные» тесты не всегда способны выявлять имеющийся дефект, ориентироваться лучше на собственно клинические данные (поведение больного в обычных и необычных/новых для него условиях) [19]. Следует заметить, что не все авторы придают исключительное значение поражению лобных отделов головного мозга при сосудистой деменции [4].

Помимо упомянутых связей лобная кора тесно связана и с другими корковыми отделами, а также субкортикальными ядрами и структурами ствола головного мозга [16, 20]. Таким образом, несмотря на несомненную значимость лобных отделов в осуществлении исполнительных функций, другие отделы головного мозга также участвуют в их функционировании, в частности теменные и височные отделы [4, 21, 23]. Так, например, у пациентов с поражением височных отделов клинические нарушения могут напоминать так называемый лобный синдром [23], а атрофия и лейкоареоз (даже небольшой по размеру) медиальных височных отделов могут приводить к клинической картине деменции [4].

Весьма важным представляется сохранность/способность получения префронтальными отделами аффе-

рентной информации от других отделов головного мозга [16, 21]. Поэтому для осуществления исполнительных функций необходимы не только функционирование фронто-субкортикальных связей, о чем говорилось выше, но и сохранность связей передних отделов с задними отделами головного мозга [21]. При этом следует заметить, что любое действие требует планирования и организации – только в зависимости от характера этого действия происходит активация тех или иных отделов лобных долей [23].

Одним из клинических проявлений лобной дисфункции являются положительные рефлекс орального автоматизма (примитивные или аксиальные рефлекс) [19, 24]. Причем они могут выявляться у пациентов с поражением мелких церебральных сосудов, а также даже при относительно изолированной дегенерации лобных долей [24]. Сосудистая деменция характеризуется очаговой неврологической симптоматикой (особенно двигательными нарушениями), включая нарушения ходьбы (нарушения инициации и скорости ходьбы) [4, 9].

Значение «тихий» инфарктов, микрокровоизлияний и лакунарных инсультов

Инфаркты в зоне васкуляризации средней мозговой артерии могут приводить к значительному повреждению дорсолатеральной лобной коры, при этом они редко ограничиваются лишь лобной локализацией [19]. Вследствие нарушения кровотока по лентикюлостриарным веточкам, отходящим от средней мозговой артерии, происходит также формирование инфаркта в области хвостатого ядра, внутренней капсулы, бледного шара [19]. Страдают связи хвостатого ядра с корковыми отделами. Все это приводит к тому, что небольшой по размерам инфаркт может приводить к выраженному клиническому дефекту. Следует заметить, что при инсультах полушарной локализации в ипсилатеральном таламусе отмечается снижение метаболизма, что, вероятно, связано с валлеровской дегенерацией [25], а так называемые «тихие» инфаркты приводят к снижению перфузии различных отделов коры («нищенская перфузия») [26].

«Тихие» инфаркты [4, 27]:

- в практической деятельности встречаются гораздо чаще, чем клинически явные инсульты;
- связаны с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении;
- не сопровождаются ни парезом, ни гемипарестезией, ни афазией;
- нередко приводят к когнитивным нарушениям, включая деменцию.

Возникновение «тихий» инфарктов связано с поражением мелких сосудов, их частота увеличивается при старении, и особенно часто они выявляются у пациентов с сосудистой деменцией, депрессией и даже с БА [3]. Следует учитывать и повышенную уязвимость определенных зон головного мозга к ишемии. К таким зонам относятся и гиппокамп [28]. Клинически у этих больных могут отмечаться транзиторные ишемические атаки, а лакуны выявляются либо при нейровизуализационном исследовании, либо на аутопсии. Возникновение же ишемического очага в области гиппокампа после глобального эпизода падения церебральной перфузии, например вследствие кардиологических нарушений, может приводить к клинике, напоминающей клинику БА [28]. Следует подчеркнуть отличия лакунарного инсульта, имеющего хорошо известные клинические проявления (чисто моторный инсульт, чисто сенсорный инсульт и т.д.) и факторы риска от лакунарных синдромов, не связанных с лакунарными инсультами, составляющих около 17% случаев.

Среди причин последних следует подчеркнуть значимость небольших внутричерепных кровоизлияний, спонтанных

субдуральных гематом и лакунарных церебральных инфарктов. Имея сходную клиническую картину, они отличаются по нейровизуализационным характеристикам, а также по факторам риска. В частности, у этой категории больных чаще отмечается фибрилляция предсердий. Клиническая значимость небольших внутримозговых кровоизлияний связана с риском развития обширных кровоизлияний, когнитивными нарушениями и потенциальной опасностью использования препаратов дезагрегирующего действия [29, 30]. Эти микрокровоизлияния встречаются чаще у пожилых больных, преимущественно они локализованы в области базальных ганглиев и таламуса (их возникновение связывают с артериальной гипертензией – АГ) и крайне редко – в области коры (считается, что в их основе лежит церебральная амилоидная ангиопатия) [29, 30]. Среди причин возникновения церебральных микрокровоизлияний следует упомянуть АГ и церебральную амилоидную ангиопатию [29, 30]. Использование специальных режимов магнитно-резонансной томографии позволяет выявлять микрокровоизлияния у клинически здоровых лиц пожилого возраста не в 5% случаев, как об этом обычно пишут, а в 36–40% [29, 30]. Подобные изменения нередко выявляются у лиц с аполипротеин Е-генотипом, с лакунарными инфарктами и лейкоареозом [29]. Среди пациентов с ишемическим инсультом они визуализируются в 34% случаев, с геморрагическим – в 60% [30]. Причем, если у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой подобные изменения выявляются при первоначальном исследовании, то довольно высок риск их увеличения в числе при исследовании повторном [29, 30].

В практическом плане большой интерес представляют лакунарные инсульты, составляющие 1/4 часть от всех ишемических инсультов [31]. Следует заметить, что лакунарные инсульты встречаются чаще у мужчин, а кардиоэмболические – у женщин [10].

Лакунарные инсульты представляют собой небольшие инфаркты от 2 до 20 мм в диаметре, локализованные в глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга, базальных ганглиях, в области моста, являющиеся результатом окклюзии небольших перфорирующих артерий, кровоснабжающих субкортикальные отделы головного мозга [4, 31]. Следует заметить, что в популяции лакунары менее 3 мм в диаметре визуализируются у 20% лиц старше 65 лет [4]. Несмотря на существующее мнение о доброкачественности лакунарных инсультов, у 30% этих больных наступает инвалидизация, а в 25% случаев в течение последующих 5 лет развивается повторный инсульт [31]. Среди общепризнанных сосудистых факторов риска лишь АГ связана с развитием лакунарных инсультов [31]. Следует заметить, что наличие даже одного лакунарного инсульта, особенно сочетающегося с лейкоареозом, может приводить к деменции, что связывают с развивающейся в этих случаях гипоперфузией коры. Однако есть работы, в которых подобной связи отмечено не было [10].

Поражение мелких церебральных артерий и когнитивные нарушения

Рассматривая особенности нарушения связей между различными зонами коры головного мозга и между корковыми и субкортикальными структурами, что связано с развитием феномена разобщения, необходимо учитывать имеющиеся закономерности строения сосудистой системы головного мозга не только на макро-, но и на микроваскулярном уровне. Результаты детальных микроскопических исследований свидетельствуют о большей подверженности к повреждениям микрососудов, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества, – по сравнению с микрососудами, кровоснабжающими серое вещество полушарий головного мозга [32]. Причем имеющиеся анатомические закономерности играют неблагоприятную роль

как в условиях значительного повышения артериального давления – АД (например, при болезни Бинсвангера), так и в условиях артериальной гипотензии [32]. Следует заметить, что при БА возникновение лейкоареоза, связанного с повреждением мелких сосудов, накладывает определенный отпечаток на клинические особенности заболевания (тазовые расстройства, рефлексы орального автоматизма и др.), однако не может объяснить развитие столь характерных для этого заболевания атрофических изменений серого вещества полушарий головного мозга и не коррелирует с выраженностью глобального когнитивного дефекта [33].

Как отмечалось, лобные доли наиболее подвержены повреждению при заболеваниях мелких церебральных сосудов. Причем вне зависимости от локализации выраженного лейкоареоза его наличие сопровождается у данной категории больных лобным дефектом, связанным с гипометаболизмом, а клинически – нарушениями исполнительных функций [8]. Имеющиеся данные свидетельствуют о более тесной связи когнитивных нарушений преимущественно лобного характера не с инфарктами (даже у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе), а с диффузными изменениями белого вещества полушарий головного мозга лобной локализации [18]. Кстати, наличие лейкоареоза никак не связано с кальцификацией сонных артерий [34], а вот наличие и длительность АГ связаны как с субкортикальным, так и с перивентрикулярным лейкоареозом [35]. При этом даже эпизодическое повышение АД, в том числе во время сна, приводит к развитию лейкоареоза и церебральной атрофии [36]. Патоморфологической основой лейкоареоза являются потеря миелина и аксонов, микроинфаркты, астроглиоз, ангионекроз, расширение периваскулярных пространств – при относительной сохранности субкортикальных U-волокон [37]. При этом наличие выраженного лейкоареоза нередко сопровождается атрофией мозолистого тела, при цереброваскулярной недостаточности оба эти параметра коррелируют со степенью когнитивных расстройств [38, 39].

Также для сосудистой деменции характерна и церебральная атрофия, включая атрофию гиппокампа, но выраженность ее меньше, чем это бывает при БА, – при сходной степени когнитивного дефекта [38]. Считается, что в основе генеза церебральной атрофии при сосудистой деменции лежат гипоперфузия и гипометаболизм вследствие поражения сосудов [38]. Высказывается мнение, что патогенез сосудистой субкортикальной деменции и додементных стадий цереброваскулярной недостаточности определяется не столько объемом или числом лакунарных инфарктов, сколько выраженностью лейкоареоза и наличием зон повышенной интенсивности сигнала в области базальных ганглиев [18]. При этом в основе возникновения клинических нарушений лежит разобщение лобной коры от стриатума, таламуса и, возможно, медиальных отделов височных долей [18].

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения

Сосудистые когнитивные нарушения рассматриваются как в принципе предотвратимое состояние [4]. Одной из основных причин развития сосудистого лобного дефекта является повышенное АД, причем не диастолическое, а систолическое [40]. Однако есть и данные, не подтверждающие эту точку зрения: повышенное диастолическое АД у пациентов, не получающих гипотензивную терапию, сопровождается атрофией гиппокампа, структуры, тесно связанной с мнестическими процессами [41]. Наличие атрофии гиппокампа и миндаля характерно для больных, у которых выявляются диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга. Любопытно заметить,

что у пациентов, получающих гипотензивные препараты, низкое диастолическое АД сопровождается более выраженной атрофией гиппокампа и амигдалы [41].

Более 1/4 случаев деменции у пожилых обусловлено неадекватной коррекцией АД в среднем возрасте [42]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что коррекция сосудистых факторов риска позволяет уменьшить риск развития деменции у пожилых [35, 43, 44], при этом особое внимание уделяется коррекции АД и профилактике развития лейкоареоза и церебральных инфарктов [45]. Следует заметить, что коррекция повышенного АД приводит к снижению риска развития инсульта – и не влияет на риск развития инфаркта миокарда [46]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о превентивной в плане развития когнитивных нарушений и деменции роли гипотензивной терапии [35, 42, 46], причем в среднем возрасте коррекция повышенного АД рассматривается как эффективный метод предотвращения развития деменции у пожилых, а вот у пожилых – на фоне присущего этой категории больных снижения АД – гипотензивной терапии большого значения не придается [17]. То же, кстати, относится и к гиперхолестеринемии [17]. Как метод профилактики деменции рассматриваются лишь β-адреноблокаторы, гипотензивные препараты других групп подобного эффекта не продемонстрировали [42], хотя и не все разделяют эту точку зрения [17, 44]. Следует заметить, что некоторые гипотензивные препараты, в частности антагонисты кальциевых каналов, сами по себе обладают антидементным действием [47], при этом снижение повышенного АД не сопровождается церебральной гипоперфузией [48]. В то же время есть работы, в которых показана связь низкого (особенно диастолического) давления с возникновением когнитивного дефекта [49].

Важно заметить, что использование центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы эффективно не только при БА, но и при некоторых вариантах (болезнь Бинсвангера, ЦАДАСИЛ – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, артериопатия церебральная аутосомно-доминантная с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) сосудистой деменции [5, 38] и приводит к увеличению регионарного мозгового кровотока, о чем свидетельствуют результаты методов функциональной нейровизуализации [43]. Однако есть данные, не подтверждающие наличие положительного эффекта от этой группы препаратов при сосудистой деменции [5].

Лобные доли и их связи вовлекаются в патологический процесс и при БА, однако происходит это все же на поздних стадиях заболевания [19]. Значительное вовлечение лобных долей характерно для фронтотемпоральной деменции, включая деменцию при боковом амиотрофическом склерозе [19].

Когнитивный резерв и нейропластичность

В настоящее время широко распространено мнение, что информация в головном мозге сохраняется в виде измененной структуры и нейрохимии синапсов и/или в виде формирования новых синапсов и изменения синапсов существующих [50]. Таким образом, именно пластичность синапсов обеспечивает процессы обучения и памяти [50]. Поэтому неудивительно, что значительная потеря синапсов при старении и этиологически различных заболеваниях может клинически выражаться развитием нейропсихиатрических синдромов [50]. Таким образом, синапсы являются важной целью лечения, направленного на замедление прогрессирования когнитивных и поведенческих расстройств.

Большое, если не ведущее значение в развитии деменции имеют степень когнитивного резерва, выраженность способности к пластичности. Биологический смысл пла-

стичности – в восстановлении нарушений и компенсации имеющегося дефекта [51–53]. Особое значение при этом придается синаптической пластичности [50, 53–55]. Во всяком случае, у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при наличии нейропластического резерва при длительном наблюдении не отмечается развития деменции [56]. Даже несколько лет образования могут увеличивать этот резерв, о чем свидетельствуют результаты клинико-анатомических исследований [57]. При этом предполагается, что наличие резерва в значительной степени нивелирует неблагоприятное влияние патологических факторов на когнитивную сферу, включая альцгеймеровские изменения и лакунарные инсульты [57].

Литература/References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]
2. Leipert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 639–43.
3. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev Neurosci* 2009; 10: 861–72.
4. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008; 7: 246–55.
5. Chui HC. Vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2006; 2: 185–94.
6. Jin Y-P, Di Legge S, Ostbye T et al. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimers Dement* 2006; 2: 171–8.
7. Kuller LH, Lopez OL, Jagust WJ et al. Determinants of vascular dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Neurology* 2005; 64: 1548–52.
8. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004; 63: 246–53.
9. Man BL, Fu YP, Wong A et al. Cognitive and functional impairments in ischemic stroke patients with concurrent small vessel and large artery disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 612–6.
10. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 895–905.
11. Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 572–9.
12. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AD et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42: 1489–94.
13. Стаховская Л.В., Скворцова В.И., Чазова И.Е. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (8): 473–6. / Stakhovskaia L.V., Skvortsova V.I., Chazova I.E. Vtorichnaia profilaktika ishemicheskogo insul'ta. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (8): 473–6. [in Russian]
14. Танашиан М.М., Домашенко М.А. Вторичная медикаментозная профилактика ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 86–91. / Tanashian M.M., Domashenko M.A. Vtorichnaia medikamentoznaia profilaktika ishemicheskogo insul'ta. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 86–91. [in Russian]
15. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89–98.
16. Baars BJ, Gage NM. *Fundamentals Of Cognitive Neuroscience: A Beginner's Guide*. Amsterdam etc.: Academic Press, 2013.
17. Stewart R. Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *The Brit J Psychiat* 2002; 180: 152–6.
18. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; 62: 912–9.
19. Alexander MP, Stuss DT. Disorders of frontal lobe functioning. *Sem Neurol* 2000; 20 (40): 427–37.
20. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 2006; 16 (1): 17–42.
21. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 213–33.
22. Nachev P. Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 586–92.
23. Della Sala S, Gray C, Spinnler H, Trivelly C. Frontal lobe function in man: the riddle revisited. *Arch Clin Neuropsychol* 1998; 13 (8): 663–82.
24. Rossor M. Snouting, pouting and rooting. *Practic Neurol* 2001; 12: 119–21.
25. Herve D, Molko N, Pappata S et al. Longitudinal thalamic diffusion changes after middle cerebral artery infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 200–5.

26. Nakane H, Ibayashi S, Fujii K et al. Cerebral blood flow and metabolism in patients with silent brain infarction: occult misery perfusion in the cerebral cortex. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (3): 317–21.
27. Cummings JL, Trimble MR. *Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*. 2nd ed. Washington, London: American Psychiatric Publishing, Inc., 2002.
28. Walha K, Ricolfi F, Bejot Y et al. Hippocampus: a "forgotten" border zone of brain ischemia. *J Neuroimaging* 2013; 23: 98–101.
29. Charidimoi A, Krishnan A, Werring DJ, Jager HR. Cerebral microbleedings: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiol* 2013; 55: 655–74.
30. Cordonnier C. Brain microbleedings: more evidence, but still a clinical dilemma. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 69–74.
31. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 617–9.
32. Nonaka H, Akima M, Hatori T et al. Microvasculature of the human cerebral white matter: Arteries of the deep white matter. *Neuropathology* 2003; 23: 111–8.
33. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H et al. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke* 2000; 31: 2182–8.
34. Babiarz LS, Yousem DM, Wasserman BA et al. Cavernous carotid artery calcification and white matter ischemia. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 872–7.
35. DeLeeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125: 765–72.
36. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain. A 5-year follow-up. *Neurology* 2005; 64: 1846–52.
37. Udaka F, Sawada H, Kameyama M. White matter lesions and dementia: MRI-pathological correlations. *Ann NY Acad Sci* 2002; 977: 411–5.
38. Guerzani A, Miaux Y, Rovira-Canella A et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology* 2007; 49: 1–22.
39. Yamauchi H. Ischemic white matter damage and cognitive impairment. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 11–6.
40. Oosterman JM, de Vries K, Scherder EJ. A. Executive ability in relation to blood pressure in residents of homes for the elderly. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 731–8.
41. DenHeijer T, Launer LJ, Prins ND et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64: 263–7.
42. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888–95.
43. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: Is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J* 2006; 82: 101–5.
44. Seshadri S. Delaying dementia: Can antihypertensives prevent Alzheimer dementia? *Neurology* 2013; 81: 860–2.
45. Hill MD, Mitchell JR. White matter lesions and cognition. It's time for randomized trials to preserve intelligence. *Neurology* 2006; 66: 470–1.
46. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355 (9207): 865–72.
47. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005; 229–30: 151–5.
48. Pandita-Gunawardena ND, Clarke SEM. Amlodipine lowers blood pressure without affecting cerebral blood flow as measured by single photon emission computed tomography in elderly hypertensive subjects. *Age Ageing* 1999; 28: 451–7.
49. Verghese J, Lipton RB, Hall CB et al. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61: 1667–72.
50. Van Spronsen M, Hoogenraad CC. Synapse pathology in psychiatric and neurologic disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 207–14.
51. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2013; 113 (12/2): 35–41. / Ekusheva E.V., Damulin I.V. Reabilitatsiia posle insul'ta: znachenie protsessov neiroplastichnosti i sensomotornoi integratsii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2013; 113 (12/2): 35–41. [in Russian]
52. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 3: 69–74. / Damulin I.V., Ekusheva E.V. Protsessy neiroplastichnosti posle insul'ta. *Nevrologiia, neiropsikiatriia, psikhosomatika*. 2014; 3: 69–74. [in Russian]
53. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 4: 52–6. / Kamchatnov P.R. Kognitivnyi rezerv, kognitivnye narusheniia i vozmozhnost' ikh medikamentoznoi korrektsii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 4: 52–6. [in Russian]
54. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2004; 104 (3): 73–9. / Gusev E.I., Kamchatnov P.R. Plastichnost' nervnoi sistemy. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2004; 104 (3): 73–9. [in Russian]
55. Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (4): 4–8. / Damulin I.V. Osnovnye mekhanizmy neiroplastichnosti i ikh klinicheskoe znachenie. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 109 (4): 4–8 [in Russian]
56. Calero MD, Navarro E. Relationship between plasticity, mild cognitive impairment and cognitive decline. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 653–60.
57. Farfel JM, Nitri R, Suemoto CK et al. Very low levels of education and cognitive reserve: A clinicopathologic study. *Neurology* 2013; 81: 650–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дамулин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России. E-mail: damulin@mmascience.ru