

# Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века

Профессор В.В. Захаров, К.Б. Слепцова, О.О. Мартынова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из часто встречающихся форм хронического нарушения мозгового кровообращения — хронической ишемии мозга (ХИМ), факторами риска развития которой являются различные заболевания с поражением сосудов небольшого калибра (микроангиопатия): артериальная гипертензия, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия, реже — генетические васкулопатии, васкулиты и др. Рассмотрены основные патогенетические механизмы хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга: повторные инфаркты мозга без клиники инсульта, микрокровоизлияния, очаговые и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз). Подробно освещены вопросы, касающиеся самых ранних и частых клинических проявлений ХИМ — когнитивных нарушений, особенностью которых является в преимущественном расстройстве внимания, управляющей и зрительно-пространственных функций при относительной сохранности памяти. Лечение пациентов с ХИМ, помимо контроля факторов риска, предусматривает назначение патогенетически обоснованной терапии, направленной на основные механизмы повреждения мозга и/или активизацию процессов нейрорепарации. В статье представлен опыт использования нейропротективного и нейротрофического препарата Целлекс® при сосудистых заболеваниях головного мозга, рассмотрено его влияние на выраженность когнитивных расстройств.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, немые инфаркты, лейкоареоз, микрокровоизлияния, сосудистые когнитивные нарушения, нейропротекция.

**Для цитирования:** Захаров В.В., Слепцова К.Б., Мартынова О.О. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века. РМЖ. 2021;5:45–49.

## ABSTRACT

Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century  
V.V. Zakharov, K.B. Sleptsova, O.O. Martynova

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow

The article is devoted to one of the most common forms of chronic cerebral circulatory disorders — chronic cerebral ischemia (CCI), the risk factors of which are various diseases with small-caliber vascular lesions (microangiopathy): arterial hypertension, diabetes mellitus, cerebral amyloid angiopathy, less common — genetic vasculopathy, vasculitis, etc. The article also considers the main pathogenetic mechanisms of chronic progressive vascular cerebral damage: recurrent brain infarctions without stroke, microhemorrhages, focal and diffuse changes in the white matter (leukoareosis). The questions concerning the earliest and most common clinical manifestations of CCI — cognitive disorders, the peculiarity of which is the inability to concentrate, problems with control and visuospatial functions with relative memory preservation, are covered in detail. In addition to controlling the risk factors, treatment of patients with CCI involves the prescription of pathogenetically based treatment aimed at the main mechanisms of brain damage and/or activation of the neurorestoration processes. The article presents the experience of using the neuroprotective and neurotrophic drug, Cellex®, in cerebral vascular diseases, and considers its effect on the severity of cognitive disorders.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, silent strokes, leukoareosis, microhemorrhages, vascular cognitive disorders, neuroprotection.

**For citation:** Zakharov V.V., Sleptsova K.B., Martynova O.O. Chronic cerebral ischemia: a view from the XXI century. RMJ. 2021;5:45–49.

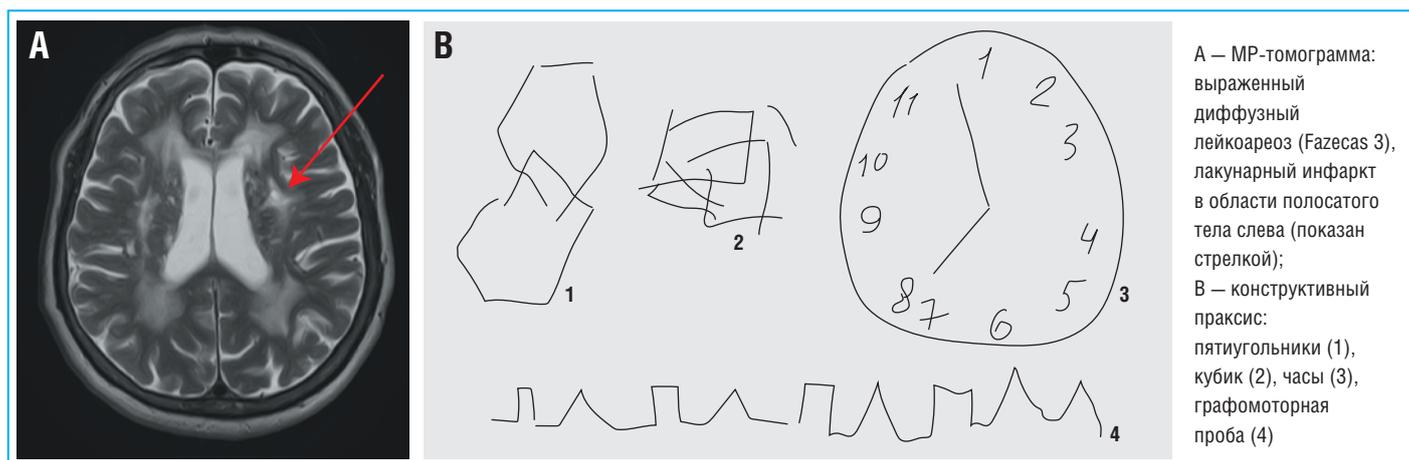
## ВВЕДЕНИЕ

Хронические цереброваскулярные заболевания представляют собой самую распространенную неврологическую патологию среди взрослых пациентов. В 2017 г. на каждые 100 тыс. населения нашей страны было зарегистрировано 5566 пациентов с диагнозом «другие цереброваскулярные заболевания». В повседневной неврологической практике под этим шифром обычно кодируется так называемая хроническая ишемия мозга (ХИМ), поэтому на основании приведенных данных мы можем судить о распространенности ХИМ. В 2017 г. в РФ было официально зарегистрировано 6 527 568 пациентов с данным диагнозом, что составляет около 5% населения страны [1]. Даже принимая во внимание весьма вероятную гипердиагностику ХИМ, приве-

денные данные свидетельствуют о чрезвычайно широком распространении хронических нарушений мозгового кровообращения в клинической практике.

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХИМ

Так как в основе ХИМ лежит патология сосудов небольшого калибра, ее важнейшими этиологическими факторами являются классические виды микроангиопатии, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и их сочетание. При этом наиболее уязвимы длинные перфорантные церебральные сосуды, поэтому первые морфологические и радиологические признаки ХИМ обычно выявляются в области подкорковых серых узлов и глубинных отделах белого вещества головного мозга [2–5].



**Рис. 1.** Пациентка 66 лет, с многолетним анамнезом (не менее 20 лет) неконтролируемой артериальной гипертензии. Острый дебют когнитивных нарушений с последующим постепенным регрессом. На момент осмотра: MMSE 22 балла, выраженная амнезия, конструктивная апраксия, недостаточность обобщений. В неврологическом статусе – умеренная туловищная атаксия

Основными патогенетическими механизмами хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга служат повторные инфаркты мозга без клиники инсульта, микрокровоизлияния и диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз).

*Немые инфаркты* головного мозга выявляются у 5–40% лиц старше 40 лет в зависимости от возрастной категории [6]. При артериальной гипертензии немые инфаркты выявляются более чем у половины пациентов [7]. В 90% случаев они локализируются в области подкорковых серых узлов или глубоких отделах белого вещества. Обнаружение немого инфаркта мозга ассоциировано с двукратным увеличением риска симптомного ишемического инсульта [7, 8]. Также весьма убедительно доказана связь немых инфарктов с когнитивными расстройствами: по данным многочисленных исследований, у пациентов с немыми инфарктами показатели краткой шкалы оценки психического статуса и MoCa-теста достоверно ниже, чем у сверстников без инфарктов мозга [9].

*Микрокровоизлияния* представляют собой результат диапедезного пропитывания плазмы и форменных элементов крови через сосудистую стенку. Наличие микрокровоизлияний свидетельствует об особом характере воспалительных изменений сосудистой стенки, сопровождающихся повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Обнаружение микрокровоизлияний ассоциировано с пятикратным повышением риска симптомного геморрагического инсульта [10].

*Диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз, сосудистая лейкоэнцефалопатия)* (рис. 1) представляют собой самую частую находку при выполнении МРТ головного мозга у лиц пожилого возраста. По данным международных популяционных исследований, распространенность изменений перивентрикулярного белого вещества у лиц старше 55 лет составляет 28–94% в зависимости от возрастной группы, а подкоркового белого вещества — 48–97% [11, 12]. По общему признанию, артериальная гипертензия и другие сосудистые заболевания являются доказанными факторами риска лейкоареоза. Однако его патогенез продолжает уточняться. Появляются данные о том, что снижение перфузии белого вещества наступает уже *после* развития патологических морфологических изменений, и это заставляет пересмотреть роль

хронической ишемии [13]. Впрочем, нужны дальнейшие исследования для окончательных выводов. Несомненно, что клиническим коррелятом лейкоареоза являются когнитивные нарушения, в первую очередь выражающиеся в снижении темпа познавательной деятельности.

Представляют большой интерес данные, показывающие, что выраженность сосудистых изменений головного мозга может уменьшаться в процессе динамического наблюдения за пациентом [14]. Однако механизмы регресса лейкоареоза и других сосудистых поражений нуждаются в уточнении. Также пока точно неизвестно, какие факторы способствуют регрессу морфологических проявлений хронической цереброваскулярной патологии и как это отражается на клинической симптоматике.

## Клинические проявления ХИМ

Хроническое цереброваскулярное поражение головного мозга длительное время остается бессимптомным или проявляется снижением когнитивных функций. Наличие или отсутствие клинических проявлений зависит от выраженности сосудистых изменений, преморбидного интеллектуального уровня пациента и степени церебральной атрофии.

Особенностью сосудистых когнитивных расстройств является их преимущественно подкорковый характер [15–19]. При этом на первый план выходят снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения), колебания концентрации внимания (флуктуации), нарушение управляющей функции (недостаточность контроля поведения) и конструктивная (зрительно-пространственная) диспраксия. Память при «чистой» сосудистой патологии, без болезни Альцгеймера, страдает в небольшой степени, преимущественно на отдаленные, эмоционально незначимые события и малозначительные детали информации. При этом не наблюдается закона Рибо, т. е. преобладания фиксационной и антероградной амнезии над ретроградной.

*Брадифрения* проявляется замедлением процессов восприятия, анализа, запоминания и обучения: пациенту нужно значительно больше времени для выполнения умственной работы, чем раньше [16]. При этом пациенты могут предъявлять жалобы на трудности концентрации внимания, общую слабость, чувство «пустоты» или «тумана» в голове,

сниженную эффективность интеллектуальной работы. Для объективизации брадифрени требуются нейропсихологические тесты, в которых учитывается время выполнения задания. К их числу относятся проба Шульте, тест прокладывания пути (англ.: trail making test), тест «Символы и цифры» (англ.: Digit Symbol) и др. Следует учитывать, что темп познавательной деятельности — очень динамичный показатель, на который влияют эмоциональное состояние человека и степень его вовлеченности в выполнение задания. Поэтому для того, чтобы вынести обоснованное заключение о наличии или отсутствии данного симптома, желательны повторные нейропсихологические исследования.

**Флуктуации** выражаются в значительных колебаниях темпа и эффективности познавательной деятельности, когда одинаковые по трудности когнитивные задания выполняются с разным результатом [18, 19]. Типичной жалобой при этом является повышенная утомляемость при умственной работе. Для объективизации нарушений можно использовать те же методики, что и для диагностики брадифрени. При этом учитывается время или результативность выполнения равных по затратам труда частей задания. Например, фиксируется время прохождения первых 5 цифр в пробе Шульте (или в тесте прокладывания пути), потом вторых 5 цифр и т. д. Значительная разница во времени будет говорить о наличии флуктуаций. Как и брадифрени, флуктуации внимания являются динамичным показателем, который может значительно варьировать у одного и того же пациента в зависимости от его эмоционального состояния и мотивации.

**Нарушение управляющей функции** является более поздним симптомом сосудистых когнитивных нарушений, как правило, заметным лишь на дементной стадии цереброваскулярного заболевания. Нарушение управляющей функции приводит к снижению чувства дистанции, некристичности и дезингибиции. У пациентов наблюдаются многословность, патологическая обстоятельность, порой излишняя откровенность, плоский, «лобный» юмор, для них характерна внешняя неряшливость, раздражительность и эмоциональная лабильность [15, 16, 18, 19].

**Конструктивная диспраксия** — очень важный индикаторный симптом ХИМ, поскольку наиболее легко выявляется при клинической диагностике [18, 19]. Для его определения необходимо попросить пациента нарисовать объемную фигуру: кубик, стол с четырьмя ножками или домик (см. рис. 1).

Остается весьма сложным и не до конца изученным вопрос **некогнитивных проявлений** ХИМ. Как свидетельствуют многочисленные современные российские исследования, головные боли, вестибулярное головокружение, шум в голове, нарушение сна и другие субъективные неврологические симптомы хоть и не связаны с цереброваскулярной патологией причинно-следственной связью, но представляют собой распространенные коморбидные состояния [20–23]. Возможно, одним из факторов, обеспечивающих коморбидность субъективных неврологических расстройств (особенно болевых синдромов) и хронического цереброваскулярного заболевания, являются эмоциональные расстройства. По некоторым данным, сосудистые



На правах рекламы.

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ\***

когнитивные нарушения подкоркового характера довольно часто сопровождаются конгруэнтными изменениями в эмоциональной сфере в виде легких тревожных и/или депрессивных расстройств, апатии и эмоциональной лабильности. Обсуждаются различные механизмы развития указанных эмоциональных нарушений, такие как реакция на болезнь или осознание когнитивных проблем, а также собственно органическое сосудистое поражение головного мозга (гипотеза «сосудистой депрессии») [24–26].

В неврологическом статусе пациентов с ХИМ часто присутствуют псевдобульбарный синдром и нарушения ходьбы различной степени тяжести [27–29]. Обычно неврологические расстройства присоединяются лишь на поздних стадиях сосудистого поражения головного мозга, в т. ч. у пациентов с повторными инсультами в анамнезе и с выраженными нейрокогнитивными нарушениями. Наличие первичной неврологической симптоматики является важным аргументом в пользу сосудистой природы патологического процесса. Однако в редких случаях возможно развитие выраженных сосудистых когнитивных нарушений без значимых изменений в неврологическом статусе.

*Нарушения ходьбы* на поздних стадиях ХИМ объясняются нарушением связи между лобной корой, подкорковыми базальными ганглиями и мозжечком. Играть роль также и другие факторы: непосредственное сосудистое поражение подкорковых структур и мозжечка, пирамидные расстройства вследствие перенесенных инсультов, коморбидные заболевания периферической нервной системы (например, при сахарном диабете) и экстракраниальная патология (заболевания суставов, ожирение и др.). Характерны ходьба на широкой базе, короткий шаг, шарканье и частые падения [28, 29].

## Диагностика ХИМ

К сожалению, в настоящее время не существует общепризнанных диагностических критериев хронического цереброваскулярного заболевания. Вероятно, это одна из основных причин очевидной гипердиагностики ХИМ в повседневной клинической практике. Однако ввиду того, что основным клиническим проявлением ХИМ являются когнитивные нарушения, можно использовать диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений.

Для скрининга сосудистых когнитивных нарушений в настоящее время рекомендуется использовать Монреальскую когнитивную шкалу как наиболее чувствительную в отношении легких когнитивных расстройств по подкорковому типу [30]. Однако тестирование по данной методике занимает 10–15 мин, что неоправданно долго для ежедневного амбулаторного приема. В качестве альтернативы можно использовать методику «Мини-Ког», хотя ее чувствительность на ранних стадиях хронического цереброваскулярного заболевания существенно меньше [31].

Для верификации сосудистой природы когнитивных нарушений, выявленных с помощью шкал, необходимо выполнить МРТ головного мозга. Без МРТ диагноз считается предположительным.

## Лечение ХИМ

Диагностика ХИМ требует полноценного обследования сердечно-сосудистой системы пациента для выявления основной причины сосудистого поражения головного моз-

га и всех иных имеющихся факторов сосудистого риска. Адекватный контроль заболеваний сердечно-сосудистой системы и оптимизация образа жизни (отказ от вредных привычек, физическая активность) имеют первостепенное значение для профилактики инсульта и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств.

Следует отметить, что наличие клинических и/или нейрорадиологических признаков ХИМ, в т. ч. немых инфарктов, само по себе не является основанием для назначения антиагрегантной или антикоагулянтной терапии [32]. Однако в таком случае врачу следует повторно собрать подробный анамнез, чтобы уточнить, не было ли в прошлом инсультов со стертой или атипичной клинической картиной. При наличии острых нарушений мозгового кровообращения антиагрегантная или антикоагулянтная терапия проводится в соответствии с общепринятыми правилами вторичной профилактики инсульта.

С патогенетической целью пациентам с синдромом ХИМ проводится терапия нейрометаболическими и вазотропными препаратами. К настоящему времени российскими неврологами накоплен значительный позитивный опыт использования препарата Целлекс®, который обладает нейропротективным и нейротрофическим эффектами. Целлекс® представляет собой высокомолекулярный белково-пептидный комплекс, полученный из эмбриональной ткани головного мозга сельскохозяйственных животных. Он содержит биологически активные нейропептиды с молекулярным весом от 10 кДа до 250 кДа, которые моделируют физиологические эффекты эндогенных нейротрофических факторов, таких как BDNF (brain derived neurotrophic factor), факторы роста нервов, антиапоптотические сигнальные молекулы и др. В лабораторных условиях установлено, что Целлекс® содержит более 1200 сигнальных молекул и биологически активных нейропептидов. Действующие вещества хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и максимально накапливаются в зоне очагового повреждения головного мозга [33–35].

Применение Целлекса приводит к нормализации физиологического баланса между возбуждающей и тормозной нейротрансмиссией: снижается эксайтотоксичность, связанная с повышенным выбросом глутамата и аспартата, и, напротив, повышается синтез  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Происходит ингибирование эндогенных факторов апоптоза и локальных воспалительных реакций, торможение активности макрофагов. На фоне приема препарата отмечается усиление антиоксидантной защиты, что, наряду с уменьшением активности местного воспаления, повышает выживаемость нейронов в условиях ишемии, гипоксии и нейродегенеративного повреждения. Одновременно наблюдается активизация процессов нейропластичности и нейрогенеза: рост дендритов и аксонов с формированием новых синапсов и в конечном итоге образованием новых функционально значимых нейрональных сетей. Биологически активные молекулы, входящие в состав Целлекса, способствуют миграции нейробластов к очагу поражения и их конечной дифференцировке и стимулируют ангиогенез за счет многократного ускорения пролиферации эндотелиоцитов [33–35].

В экспериментальных условиях нейропротективный и нейротрофический эффекты Целлекса были убедительно продемонстрированы на моделях неполной глобальной ишемии, ишемического и геморрагического инсульта. У экспериментальных животных, перенесших операцию

по двусторонней перевязке сонных артерий, Целлекс способствовал большей выживаемости нейронов и меньшей выраженности поведенческих расстройств в послеоперационном периоде. В другой работе был смоделирован двусторонний инфаркт префронтальной локализации, при этом одна группа животных получала исследуемый препарат до инфаркта, другая — после инфаркта, а третья группа получала физиологический раствор. Было показано, что наибольшая сохранность мозгового вещества и степень восстановления неврологических функций наблюдались у экспериментальных животных, получавших лечение после церебрального инфаркта. При смоделированном в эксперименте геморрагическом инсульте последующее введение Целлекса также способствовало уменьшению некротического очага с формированием на его периферии новых сосудов (неоангиогенеза) [33].

Целлекс не первый год успешно используется в повседневной клинической практике как у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, так и при ХИМ, а его эффективность подтверждена в ряде серьезных исследований высокого методологического уровня. Так, в открытом сравнительном исследовании Г.Н. Бельской и соавт. [36], проведенном на базе 6 российских сосудистых центров, данный препарат назначали в остром периоде церебрального инсульта. Всего участвовали 178 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет, из них у 146 был ишемический инсульт, а у 32 — геморрагический. Восемьдесят восемь пациентов получали Целлекс® и терапию основного сосудистого заболевания, остальные — только терапию сосудистого заболевания. Было показано, что дополнительное назначение Целлекса способствует более значимому регрессу неврологической симптоматики по шкале NIHSS. При этом наибольший эффект отмечен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым инсультом [36]. Впоследствии клиническая эффективность Целлекса в остром и раннем восстановительном периоде инсульта была подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. В работе TSEL-IV-2013 принимали участие 8 российских сосудистых центров (480 пациентов с ишемическим инсультом). Терапия Целлексом начиналась на первые или на вторые сутки после сосудистого события, и после традиционного курса терапии наблюдались достоверно более значимый регресс неврологических расстройств в целом, а также уменьшение выраженности дисфазических расстройств, нарушений памяти и внимания. При этом у более тяжелых пациентов терапевтический эффект был более значительным [35]. Благоприятный эффект Целлекса в отношении двигательных функций, речи, психоэмоционального состояния и когнитивных функций после перенесенного инсульта был показан также в других работах [37–42]. По некоторым данным, при инсультах в вертебрально-базиллярной системе терапия данным препаратом способствует более быстрому восстановлению функции глотания [43]. Есть положительный опыт сочетания нейропротективной терапии Целлексом с системным внутривенным тромболитизмом [44]. По данным Ф.А. Хабирова и соавт. [45], терапия Целлексом способствует более значительному регрессу неврологических расстройств в восстановительном периоде инсульта по сравнению с кортексином.

В работе Т.А. Абусуевой и соавт. [46] Целлекс® назначали пациентам с диагнозом ХИМ. У всех пациентов был острый сосудистый эпизод в анамнезе или немой инфаркт мозга,

по данным МРТ. Было показано, что терапия этим полипептидным препаратом способствует значительному регрессу имеющихся когнитивных расстройств, в первую очередь в сфере контроля поведения (управляющая функция) и зрительно-пространственного восприятия и праксиса. Следует отметить, что указанные когнитивные функции являются самыми уязвимыми при сосудистых заболеваниях головного мозга. При этом авторы наблюдали не только непосредственный, но и отложенный во времени эффект лечения: когнитивные функции у пациентов продолжали улучшаться в течение месяца после окончания терапии.

Обычно Целлекс® назначают по 0,1–0,2 мг подкожно, 10 инъекций на курс. Для усиления клинического эффекта курс можно повторить через 10–30 дней. Препарат безопасен и, как правило, не вызывает нежелательных явлений у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга — это собирательное понятие, которое объединяет различные сосудистые поражения головного мозга, развивающиеся без инсульта. В каждом случае целесообразно попытаться установить конкретную причину цереброваскулярной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия и др.) для определения стратегии персонализированной базисной терапии. С патогенетической целью при различных хронических сосудистых заболеваниях головного мозга следует использовать препараты с нейропротективной и нейротрофической активностью.

## Благодарность

Редакция благодарит АО «Фарм-синтез» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Литература

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.; 2018. (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 05.01.2021). [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. et al. The general incidence of the adult population of Russia in 2017. Part 4. M.; 2018. (Electronic resource.) (in Russ.)]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (access date: 05.01.2021).
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
4. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia. In: Morris J.C., eds. *Handbook of Demented Illnesses.* New York etc.: Marcel Dekker, Inc; 1994:335–351.
5. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
6. Vermeer S.E., William T., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611–619. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
7. Kovács K.R., Czuriga D., Bereczki D. et al. Silent Brain Infarction — A Review of Recent Observations. *Int J Stroke.* 2013;8(5):334–347. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00851.x.
8. Cannistraro R.C., Badi M., Eidelman B.H. et al. CNS small vessel disease. A clinical review. *Neurology.* 2019;92:1146–1156. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007654.
9. 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.* 2009;28(9):2376–2387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036.
10. Moulin S., Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(8):51. DOI: 10.1007/s11910-019-0969-0.
11. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011;122:171–185. DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>