Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний

Гоголева А.Г., Захаров В.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

В статье представлена современная этиопатогенетическая классификация хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обсуждается роль артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии, генетически детерминированных синдромов в развитии этого патологического состояния. Даются рекомендации по нейрорадиологической диагностике хронических ЦВЗ в соответствии с международными стандартами. Обсуждаются клинические проявления хронических ЦВЗ, в первую очередь сосудистые когнитивные нарушения. Приводятся международные рекомендации по обследованию и лечению пациентов с хроническими ЦВЗ, правила профилактики инсультов в данной когорте больных. Освещаются также возможности патогенетически обоснованной терапии в отношении уменьшения выраженности сосудистых когнитивных нарушений на фоне хронической цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания; немые инфаркты мозга; церебральные микрокровоизлияния; лейкоареоз; сосудистые когнитивные нарушения.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases

Gogoleva A.G., Zakharov V.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

The paper presents the current etiopathogenetic classification of chronic cerebrovascular diseases (CVD) and discusses the role of hypertension, cerebral amyloid angiopathy, and genetically determined syndromes in the development of this pathological condition. It gives recommendations for the neuroradiological diagnosis of chronic CVD in accordance with the international standards. The paper discusses the clinical manifestations of chronic CVD, primarily vascular cognitive impairment. It discusses international guidelines for the examination and treatment of patients with chronic CVD, as well as the rules for stroke prevention in this patient cohort. The possibilities of pathogenetically based therapy in decreasing the severity of vascular cognitive impairment in the presence of chronic CVD are also highlighted.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases; silent brain infarcts; cerebral microbleeds; leukoaraiosis; vascular cognitive impairment.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. Nevrologiya, neuro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91

Термином «цереброваскулярные заболевания» (ЦВЗ) объединяют группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов. По своей сути это проявления и осложнения таких системных состояний, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и др., которые приводят к острым или хроническим, локальным или диффузным нарушениям мозгового кровообращения. Клинически ЦВЗ может как проявляться острыми расстройствами гемодинамики в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки, так и протекать хронически, приводя к развитию сосудистых когнитивных нарушений (КН) [1, 2]. В настоящее время в связи с раз-

витием и массовой доступностью методов нейровизуализации при выполнении компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга часто обнаруживаются бессимптомные или малосимптомные ЦВЗ, причем в ряде случаев — у лиц молодого и среднего возраста [3, 4].

«Болезнь малых сосудов» (БМС): определение и классификация

Патофизиологически в основе выявляемых на МРТ изменений лежит патология мелких церебральных сосудов — нарушение анатомии и работы артерий, вен и микроциркуляторного русла головного мозга [5]. В нашей

стране большинство случаев церебральной микроангиопатии определяется клиническими терминами «дисциркуляторная энцефалопатия» или «хроническая ишемия мозга» [6]. Клиническое значение БМС заключается в том, что без должной терапии и контроля сосудистых факторов риска (ФР) она может привести к повторным инсультам, когнитивному снижению, формированию других неврологических нарушений и, в конечном итоге, к потере независимости в повседневной жизни [7]. По данным зарубежных источников, БМС является причиной каждого пятого инсульта. Она также достоверно повышает риск геморрагических осложнений системного тромболизиса, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [8, 9].

В настоящее время выделяют следующие этиопатогенетические подтипы церебральной микроангиопатии [8]:

- 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия — артериолосклероз, связанный с возрастом и/или сосудистыми ФР (например, АГ, СД и др.);
- 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия;
- 3) генетически обусловленная БМС, включая церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоареозом, церебральную аутосомно-рецессивную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоареозом, болезнь Фабри и т. д.;
- 4) воспалительная и иммуноопосредованная БМС — например, васкулиты;
- 5) венозный коллагеноз;
- 6) другие варианты БМС — например, постлучевая ангиопатия и неамилоидная сосудистая дегенерация при болезни Альцгеймера.

Большинство случаев БМС в повседневной клинической практике обусловлены спорадической неамилоидной и церебральной амилоидной ангиопатией.

Общими для разных патогенетических подтипов БМС механизмами формирования хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга являются: эндотелиальная дисфункция, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), локальные асептические воспалительные изменения, апоптоз олигодендроцитов и, возможно, хроническая гипоперфузия серого и белого вещества [10–13]. В зависимости от комбинации данных процессов, генетических предпосылок и имеющихся сосудистых ФР в ткани головного мозга преобладают ишемические или геморрагические изменения [14]. Преобладание воспалительных изменений, а также отложение амилоидных депозитов в сосудистой стенке приводит к ее истончению, что предрасполагает к церебральным микрокровоизлияниям (ЦМК). Сужение просвета сосуда в результате фиброза и гиалиноза способствует хронической гипоперфузии, развитию так называемых «незавершенных» инфарктов с очагами демиелинизации в белом веществе, гибелью олигодендроцитов и аксональной дегенерацией. Видимым результатом указанных изменений становится сосудистая лейкоэнцефалопатия — очаговые и диффузные изменения МР-сигнала от белого вещества (повышение интенсивности в T2- и FLAIR-режимах при нормальной или пониженной интенсивности сигнала в T1-режиме). Обычно сосудистая

лейкоэнцефалопатия сочетается с лакунарными кистами в результате окклюзии мелких сосудов и острой локальной ишемии [9, 15, 16]. При отсутствии лакунарных инфарктов врачи должны рассмотреть возможность несосудистой природы лейкоэнцефалопатии (воспаление, нейродегенеративные заболевания, дисметаболические расстройства и др.).

Нейровизуализация при БМС

МРТ является более чувствительным и специфичным методом, чем КТ, и позволяет подробно рассмотреть структурные изменения белого вещества, ЦМК и отложения гемосидерина [17].

В настоящее время нейровизуализационные признаки церебральной микроангиопатии, в соответствии с общепризнанными международными рекомендациями (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE), включают в себя [9]:

- 1) лакунарные кисты предположительно сосудистого происхождения (рис. 1);
- 2) «свежие» лакунарные инфаркты, без образования кисты (рис. 2);
- 3) гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ) предположительно сосудистого происхождения (см. рис. 1);
- 4) расширение периваскулярных пространств (ПВП);
- 5) ЦМК;
- 6) церебральную атрофию в контексте БМС.

Наличие хотя бы одного из перечисленных признаков дает основания обсуждать диагноз «церебральная микроангиопатия» и должно послужить основанием для поиска ее причин, т. е. базисного сосудистого заболевания.

Лакунарный инфаркт представляет собой небольшой ишемический очаг диаметром от 3 до 20 мм, расположенный в подкорковых базальных ганглиях или в глубинных отделах белого вещества, в зоне кровоснабжения перфорантных артерий [18]. Часть лакунарных инфарктов сопровождаются неврологическим дефицитом — в таком случае речь идет о клинически явном лакунарном инсульте. Но большинство из них формируются без явной клинической картины. В последующем лакунарные инфаркты трансформируются в небольшие полости (лакуны) или исчезают, не оставляя видимых при МРТ изменений [3].

Лакуна сосудистой этиологии — подкорковая округлая или овальная полость диаметром от 3 до 15 мм, которая заполнена жидкостью, идентичной по сигналу ликвору, и соответствует области предыдущего лакунарного инфаркта или кровоизлияния в бассейне перфорантных артерий [19].

Лейкоареоз (изменения белого вещества, сосудистая лейкоэнцефалопатия) представляет собой зоны увеличенного сигнала от белого вещества мозга в T2- и FLAIR-режимах, чаще локализующиеся перивентрикулярно или в глубинных отделах лобных долей. Гиперинтенсивность белого вещества — самое распространенное проявление ЦВЗ. Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используется визуальная шкала Fazekas [15].

Расширенные ПВП (криблоры, пространства Вирхова–Робена) — заполненные жидкостью полости вокруг

Рис. 1. МР-томограмма головного мозга пациента 58 лет, обратившегося в поликлинику по поводу эпизодов головной боли, с иррадиацией в левый глаз. Проводилась дифференциальная диагностика между мигренью и кластерной головной болью. Ранее при профилактических осмотрах неоднократно фиксировались повышение артериального давления (АД) до 150–170/100 мм рт. ст., дислипидемия. Лечение не получал. На томограмме: лакунарная киста в правой половине моста (указана стрелкой). Легкий лейкоареоз (Fazecas I). В неврологическом статусе не найдено изменений

мелких сосудов, идущих от поверхности мозга через паренхиму. В норме ПВП не видны при нейровизуализации, однако становятся более заметными с возрастом вследствие повышения проницаемости ГЭБ, увеличения содержания межклеточной жидкости, локального воспаления [9].

ЦМК — небольшие, диаметром до 2–5 мм, участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательностях SWI и T2* GRE [17]. По локализации различают глубинные подкорковые ЦМК, которые группируются в базальных ганглиях и перивентрикулярном белом веществе и характерны для АГ, и поверхностные корковые ЦМК, которые выявляются, главным образом, в затылочных и теменно-височных долях, что характерно для церебральной амилоидной ангиопатии [20]. Для оценки частоты и локали-

зации ЦМК используется Рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний (The Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS) [21]. Наличие корковых ЦМК включено в Бостонские критерии церебральной амилоидной ангиопатии и является предиктором неблагоприятного течения заболевания ввиду повышенного риска развития внутримозгового кровоизлияния [22].

Церебральная атрофия в контексте BMC — уменьшение объема вещества мозга, не связанное с макроскопическими очаговыми повреждениями, такими как травма или инфаркты [9].

С появлением диффузионно-тензорной МР-последовательности (diffusion-tensor imaging, DTI) стало возможным выявление начальных изменений в ткани мозга, не видимых при рутинном МРТ [23]. Термином «пе-

Рис. 2. МР-томограмма головного мозга пациентки 53 лет, обратившейся в связи с приступом выраженной цефалгии, который сопровождался повышением АД до 170/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе не обнаружено изменений. На томограмме — «свежий» лакунарный инфаркт, подострая стадия, в области правого хвостатого ядра (указан стрелкой)

нумбра белого вещества» сегодня обозначаются сниженная фракционная анизотропия и нарушение диффузионных процессов в нормально выглядящем мозговом веществе. Предполагается, что данные изменения связаны с нарушением целостности ГЭБ и являются наиболее ранним звеном патогенеза сосудистой лейкоэнцефалопатии [24, 25].

Распространенность БМС

Проявления БМС были самой частой находкой при МРТ головного мозга по данным Rotterdam Scan Study [4] и Cardiovascular Health Study [26]. При этом самыми частыми признаками ЦВЗ были немые инфаркты, лейкоареоз и микрокровоизлияния [3]. В Framingham Study распространенность немых инфарктов среди лиц старших возрастных групп (средний возраст — 62 ± 9 лет) составила 10,7% [27]. Ожидается, немые инфаркты достоверно чаще встречались у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и инсультами в анамнезе. Кроме того, ФР обнаружения немого инфаркта включали в себя пожилой возраст, АГ, СД и курение [3, 28].

Частота встречаемости и объем лейкоареоза определяются прежде всего возрастом пациентов. Так, в ряде исследований было показано, что у лиц младше 55 лет белое вещество изменено крайне редко, в то время как после 60 лет сосудистая лейкоэнцефалопатия выявляется в 11–24% случаев, а после 80 лет — в 94% случаев [29, 30]. Наличие лейкоареоза достоверно ассоциировалось с АГ, СД, инсультами в анамнезе, мигренозными головными болями и депрессией в позднем возрасте [31].

ЦМК, по данным эпидемиологических исследований, обнаруживаются у 18% лиц в возрасте 60–69 лет и у 38% людей старше 80 лет; их наличие достоверно связано с более пожилым возрастом и АГ [32].

БМС и КН

В большинстве исследований показано, что БМС обычно сопряжена с КН, не достигающими выраженности деменции [33–37]. Вероятно, КН являются наиболее ранним следствием БМС. Это объясняется особенностью анатомии и физиологии мозгового кровообращения: сосуды небольшого калибра, которые страдают при БМС, кровоснабжают ключевые для познавательной деятельности образования, такие как подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества [38]. В результате повреждения белого вещества страдает интеграция разных отделов коры, что, в первую очередь, сказывается на темпе познавательной деятельности и концентрации внимания. Поэтому наиболее ранними проявлениями хронического ЦВЗ становятся замедленность мышления (брадифрения) и флюктуации внимания [39]. Для сосудистых КН характерны также расстройства управляющих функций (планирование и контроль), снижение интеллектуальной гибкости, персеверации и импульсивность [40]. Другой особенностью сосудистых КН является частая встречаемость умеренных зрительно-пространственных нарушений, которые легко диагностируются в графических пробах (например, при рисовании кубика или часов с цифрами и стрелками). Память при «чистых» сосудистых КН сохранна или нарушена в небольшой степени [41].

Обследование и лечение пациентов с БМС

Согласно рекомендациям Американского общества сердца и Американского общества инсульта (AHA/ASA) 2017 г., при появлении у пациента признаков БМС необходимо провести поиск и, при обнаружении, коррекцию сосудистых ФР, таких как АГ, СД, дислипидемия, курение и малоактивный образ жизни [42]. В случае обнаружения на МРТ немых инфарктов, особенно при подозрении на их эмболический генез (например, корковая локализация очагов), целесообразно исследовать сердечный ритм, в частности, исключить пароксизмы фибрилляции предсердий [43]. По соответствующим показаниям проводятся мониторирование АД и сердечного ритма, эхокардиография для выявления возможного источника эмболии, ультразвуковое дуплексное сканирование для исключения стеноза сонных артерий при условии наличия немого инфаркта в ипсилатеральном каротидном бассейне [44]. Возможность генетического обследования для исключения редких ЦВЗ следует рассматривать у молодых пациентов с множественными лакунами и сливным лейкоареозом при отсутствии значимых сосудистых ФР [45]. Следует оговориться, что после 70 лет легкий или умеренный лейкоареоз (Fazekas 1–2) присутствует более чем у 90% людей и не требует дополнительного обследования. Однако клиницист должен помнить, что избыточный для соответствующего возраста лейкоареоз ассоциирован с повышенным риском развития инсульта и/или деменции [46].

При обнаружении немых микрокровоизлияний следует провести диагностический поиск таких заболеваний, как АГ, церебральная амилоидная ангиопатия, коагулопатии и др. Для диагностики церебральной амилоидной ангиопатии следует использовать Бостонские критерии [22]. Особая осторожность в отношении церебральной амилоидной ангиопатии должна присутствовать при наличии лобарных микрокровоизлияний теменно-затылочной локализации или при наличии корковых микрокровоизлияний. При обнаружении крупных (диаметром >1 см) немых кровоизлияний, для исключения венозных и кавернозных мальформаций, а также новообразований головного мозга используют КТ и МРТ с контрастным усилением, КТ и МРТ с функцией ангио- и венографии [42].

Коррекция сосудистых ФР — приоритетная задача при выявлении любых сосудистых изменений на МРТ. У всех пациентов следует стремиться к целевому уровню АД ниже 140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости — ниже 130/80 мм рт. ст. [47]. Также, по некоторым данным, высокая вариабельность значений АД в течение суток представляет собой самостоятельный ФР развития лейкоареоза [48], поэтому следует добиваться стабильных показателей гемодинамики путем назначения препаратов пролонгированного действия и с длительным периодом полувыведения. Немаловажен контроль липидного и углеводного обмена.

По рекомендациям AHA/ASA 2017 г., в отсутствие инсульта в анамнезе клиницист должен руководствоваться принципами первичной профилактики инсульта даже при наличии лакунарных кист или иных МР-признаков ЦВЗ [49]. Однако обнаружение признаков БМС на МРТ является основанием для повторного тщательного опроса пациента и изучения его анамнеза, так как острое нарушение мозгового кровообращения могло иметь атипичную

или стертую клиническую картину. Выявление анамnestических признаков инсульта или ТИА позволяет перевести пациента в категорию лиц с повторным сосудистым событием и назначить лечение согласно принципам вторичной профилактики инсульта [42]. В первую очередь это касается терапии антиагрегантами, которые абсолютно показаны только при наличии клинически явного инсульта в анамнезе [50].

Немаловажной проблемой является повышенный риск развития внутримозговых и иных кровотечений у пациентов с ЦМК [17]. По мнению экспертов АНА/ASA, наличие геморагий не должно останавливать лечащего врача от назначения антитромботической и антикоагулянтной терапии в случае ее необходимости. Однако в каждом конкретном случае необходима индивидуальная оценка соотношения «польза—риск» с учетом наличия в анамнезе ишемических или геморагических событий, предполагаемой причины микрокровоизлияний (АГ, церебральная амилоидная ангиопатия, иные причины), числа микрокровоизлияний и иных индивидуальных факторов [42]. У пациентов с сочетанием неклапанной фибрилляции предсердий и ЦМК на МРТ целесообразно применение новых оральных антикоагулянтов [42, 51]. Пациенты с одним и более микрокровоизлиянием находятся в зоне риска развития геморагических осложнений системного тромболизиса, однако потенциальная польза данного вмешательства перекрывает опасность возможных осложнений [52].

Большое значение при ведении пациентов с ЦВЗ имеет модификация образа жизни — отказ от вредных привычек, рациональное планирование питания, регулярная физическая активность. Мультиомодальная коррекция ФР у пациентов с болезнью Альцгеймера приводит к уменьшению прогрессирования сосудистой лейкоэнцефалопатии за 2 года наблюдения [53].

Наряду с базисной терапией ведущего сосудистого заболевания у пациентов с сосудистыми КН на фоне хронической ЦВЗ необходимо проведение патогенетически обоснованного лечения и симптоматической коррекции КН. На стадии легких и умеренных КН приоритетное значение имеет сосудистая и нейрометаболическая терапия, причем рекомендуется назначать лекарственные средства, которые воздействуют на несколько механизмов повреждения головного мозга.

В настоящее время большой интерес врачей и исследователей вызывают недавно описанные плеiotропные эффекты классического антиагрегантного препарата дипиридамола (Курантил®). Хорошо известным механизмом действия дипиридамола является повышение ингибирования обратного захвата аденозина, что ведет к увеличению его концентрации в тканях, стимуляции аденилатциклазы тромбоцитов и ингибированию их агрегационной активности. Данный эффект усиливается за счет угнетения активности фосфодиэстеразы в эритроцитах и увеличения за счет этого их эластичности. В результате дипиридамола улучшает реологические свойства крови и оказывает клинически значимый антиагрегантный и антиадгезивный эффект [54]. В крупных европейских популяционных исследованиях 90-х годов прошлого века было убедительно показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой ки-

слоты предотвращает достоверно больше ишемических событий (инсульты, инфаркты миокарда, периферические тромбозы), чем монотерапия препаратами ацетилсалициловой кислоты. В российских рекомендациях 2017 г. по вторичной профилактике инсульта также подчеркивается, что сочетание аспирина и дипиридамола эффективнее монотерапии аспирином для предупреждения ишемических осложнений после некардиоэмболического инсульта или ТИА [55].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях последних лет, выполненных на высоком методическом уровне, было показано, что наряду с основным антиагрегантным эффектом дипиридамола обладает дополнительными ангио- и нейропротективными свойствами. Показано, что дипиридамола оказывает антиоксидантное воздействие благодаря своей способности ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Применение дипиридамола достоверно уменьшает выраженность проявлений оксидантного стресса в клетках крови и эндотелия сосудов. Помимо этого в экспериментальных работах выявлен противовоспалительный эффект дипиридамола, который осуществляется путем торможения экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 2 и 6, фактора некроза опухоли α) и синтеза белка хемотаксиса в моноцитах [56, 57].

Также дипиридамола ингибирует фосфодиэстеразу мышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к увеличению в них концентрации циклического гуанозинмонофосфата и циклического аденозинмонофосфата, снижению уровня кальция и вазодилатирующему эффекту [58]. Препарат стимулирует образование эндотелием простациклина, который также оказывает сосудорасширяющее и антиагрегантное действие [59]. Изменение васкулярной реактивности способствует улучшению перфузии мозговой ткани, вследствие чего дипиридамола обладает нейропротективным эффектом [60].

Клиническая эффективность и безопасность применения дипиридамола при хроническом ЦВЗ изучалась на базе Научного центра неврологии: 32 пациента (средний возраст — 56,1 года) наблюдались по поводу синдрома дисциркуляторной энцефалопатии в различных стадиях. Пациенты прошли курс лечения Курантилом® в течение 2 мес. Исследуемый препарат назначался в дозе 75 мг 3 раза в день. На фоне данной терапии наблюдался достоверный регресс когнитивных и иных нервно-психических расстройств. Одновременно лечащие доктора зафиксировали улучшение самочувствия пациентов, уменьшение частоты и выраженности головной боли и иных субъективных неврологических расстройств. Так, до лечения жалобы на головную боль предъявляли 73,3% участников исследования, на фоне терапии их число уменьшилось до 40%. Доля пациентов с клинически значимыми психоневрологическими расстройствами на фоне проводимого лечения снизилась с 20% до нуля. Положительная динамика симптомов наблюдалась также и в двигательной сфере [61, 62].

Заключение

Развитие нейрорадиологических и нейропсихологических методов исследования внесло существенные коррективы в представления о так называемой хронической ишемии мозга. Сегодня не вызывает сомнений, что за

этим очень расплывчатым диагнозом скрываются различные по этиологии, патогенезу, морфологии и нейровизуализационной картине сосудистые поражения головного мозга. Длительное время они протекают бессимптомно, однако, в то же время, ассоциируются с повышенным риском инсульта и КН. Именно КН, поначалу не достигающие выраженности деменции, вероятно, служат самым ранним клиническим проявлением латентного ЦВЗ. Поэтому при работе с пациентами с сосудистыми ФР, такими как АГ, СД, необходимо сохранять врачебную насто-

роженность в отношении КН. Следует учитывать, что даже небольшое снижение когнитивных функций крайне негативно сказывается на качестве жизни пациентов и их родственников. В лечении церебральной микроангиопатии следует, в первую очередь, добиться максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. Одновременно с этим целесообразно проводить патогенетически обоснованную терапию, которая показала себя эффективной в плане улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9 [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9 (In Russ.)].
- Есин РГ, Есин ОР, Хайруллин ИХ. Дисциркуляторная энцефалопатия и болезнь мелких сосудов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(8):109-15. [Yesin RG, Yesin OR, Khayrullin IKh. Discirculatory encephalopathy and small vessel disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(8):109-15 (In Russ.)].
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9
- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1821-8. doi: 10.1056/NEJMoa070972
- Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
- Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):40-6. [Levin OS. Distirkulyatorny encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikhiatrii i nevrologii*. 2012;(3):40-6 (In Russ.)].
- Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, et al, for the LADIS study group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):81-8. doi: 10.1001/archinte.167.1.81
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke*. 2003 Mar;34(3):806-12. doi: 10.1161/01.STR.0000058480.77236.B3. Epub 2003 Feb 27.
- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke*. 2006;37:1391-8. doi: 10.1161/01.STR.0000221308.94473.14
- Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):6-25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
- Arba F, Leigh R, Inzitari D, et al. Blood brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2143-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000004677. Epub 2017 Oct 25.
- Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):934-43. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.101
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993 Sep;43(9):1683-9. doi: 10.1212/wnl.43.9.1683
- Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun 23;4(6):001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140
- Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
- Moreau F, Patel S, Lauzon ML, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1837-42. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.647859
- De Jong G, Kessels F, Lodder J. Two types of lacunar infarcts: further arguments from a study on prognosis. *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2072-6. doi: 10.1161/01.str.0000022807.06923.a3
- Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181
- Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1759-66. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d
- Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):537-9. doi: 10.1212/wnl.56.4.537
- Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007 Jul;4(3):316-29. doi: 10.1016/j.nurt.2007.05.011
- Maillard P, Fletcher E, Harvey D, et al. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*. 2011 Jul;42(7):1917-22. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609768. Epub 2011 Jun 2.
- Evans TE, O'Sullivan MJ, de Groot M, et al. White matter microstructure improves stroke risk prediction in the general population. *Stroke*. 2016 Nov;47(11):2756-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014651. Epub 2016 Oct 4.
- Yue NC, Longstreth Jr WT, Elster AD, et al. Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):41-6. doi: 10.1148/radiology.202.1.8988190

27. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2008 Nov;39(11):2929-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516575. Epub 2008 Jun 26.
28. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med*. 2014 Jul 9;12:119. doi: 10.1186/s12916-014-0119-0
29. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002 Jan;33(1):21-5. doi: 10.1161/hs0102.101629
30. Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, et al. Cerebral MRI findings and cognitive functioning: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2056-62. doi: 10.1212/01.WNL.0000165985.97397.88
31. Jorm AF, Anstey KJ, Christensen H, et al. MRI hyperintensities and depressive symptoms in a community sample of individuals 60–64 years old. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):699-705. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.699
32. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014 May;45(5):1492-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130. Epub 2014 Apr 8.
33. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, et al. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015 Mar;138(Pt 3):761-71. doi: 10.1093/brain/awu393. Epub 2015 Jan 15.
34. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, et al. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*. 2015;46:433-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007847
35. Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Large perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging, cerebral small vessel disease progression, and risk of dementia: the age, gene/environment susceptibility – Reykjavik study. *JAMA Neurol*. 2017;74:1105-112. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1397
36. Paradise M, Seruga A, Crawford JD, et al. The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals. *Brain Imaging Behav*. 2019 Jun;13(3):750-61. doi: 10.1007/s11682-018-9883-3
37. Caunca MR, de Leon-Benedetti A, Latour L, et al. Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Front. Aging Neurosci*. 2019 Jun 27;11:145. doi: 10.3389/fnagi.2019.00145. eCollection 2019.
38. Arvanitakis Z, Fleischman DA, Arfanakis K, et al. Association of white matter hyperintensities and gray matter volume with cognition in older individuals without cognitive impairment. *Brain Struct Funct*. 2016;221:2135-46. doi: 10.1007/s00429-015-1034-7
39. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411 [Neverovsky DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38-42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411 (In Russ.)].
40. Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79 [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74-9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79 (In Russ.)].
41. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive Disorders]. Moscow: Remedium; 2015. 192 p. (In Russ.)].
42. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e44-e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116
43. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046
44. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
45. Kilarski LL, Rutten-Jacobs LCA, Bevan S, et al; UK Young Lacunar Stroke DNA Study. Prevalence of CADASIL and Fabry disease in a cohort of MRI defined younger onset lacunar stroke. *PLoS One*. 2015 Aug 25;10(8):e0136352. doi: 10.1371/journal.pone.0136352. eCollection 2015.
46. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2001;57:1222-9. doi: 10.1212/WNL.57.7.1222
47. Duering M, Righart R, Csanadi E, et al. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2025-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f39. Epub 2012 Oct 10.
48. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии. 2018;(8):23-32. [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2018;(8):23-32 (In Russ.)].
49. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2015;46:e54]. *Stroke*. 2014;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
50. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf [Rossiyskoy kardiologicheskoye obshchestvo. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: klinicheskiye rekomendatsii* [Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults: clinical guidelines]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (In Russ.)].
51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.

52. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:581-641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086
53. Richard E, Gouw AA, Scheltens P, van Gool WA. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI: the Evaluation of Vascular Care in Alzheimer's Disease (EVA) study. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):554-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571281. Epub 2010 Jan 7.
54. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
55. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. [Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2018;(6):7-122 (In Russ.)].
56. Ciacciarrelli M, Zerbinati C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942
57. Chakrabarti S, Blair P, Wu C, Freedman JE. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
58. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
59. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2016;3(25):15-8. [Vorob'yeva OV. The pleiotropic effects of dipyridamole: clinical perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;3(25):15-8 (In Russ.)].
60. Путилина МВ. Стратегии ранней диагностики и терапии болезни мелких сосудов головного мозга. Consilium Medicum. 2018;20(9):22-9. [Putilina MV. Strategies for early diagnosis and treatment of small vessel disease in the brain. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):22-9 (In Russ.)].
61. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2005;(3):8-11. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. The use of curantile in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnyye bolezni*. 2005;(3):8-11 (In Russ.)].
62. Тяняшян ММ, Домашенко МА. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Нервные болезни. 2012;(3):27-30. [Tanyashyan MM, Domashenko MA. Dipyridamole in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nervnyye bolezni*. 2012;(3):27-30 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.08.2020/28.09.2020/30.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гоголева А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3819-128X>

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