

Пизова Н.В.

Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии

В статье представлены данные о частоте, патогенетических механизмах развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) при различных распространенных соматических болезнях, таких как артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы, сахарный диабет. Рассмотрены данные о возникновении цереброваскулярной патологии при более редких заболеваниях: наследственных болезнях, гипергомоцистеинемии, мигрени. Отмечено, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о гетерогенности патогенетических механизмов ЦВЗ, существовании разнообразных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга и их клинических проявлений. Поэтому терапевтические стратегии при ЦВЗ должны учитывать не только клинические особенности, но и механизмы развития заболевания. Освещены основные направления терапии. Обсуждаются вопросы применения препарата вазобрал при ЦВЗ.

Ключевые слова: хронические цереброваскулярные заболевания; вазобрал.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова Н.В. Хронические цереброваскулярные заболевания: патогенетические механизмы, клинические проявления и подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):83–89.

Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy

Pizova N.V.

*Department of Nervous System Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The paper gives data on the incidence of cerebrovascular diseases (CVD) and the pathogenetic mechanisms of their development in various common somatic diseases, such as hypertension, atherosclerotic lesions in the great arteries of the head, and diabetes mellitus. It considers data on the occurrence of CVD in more rare diseases, such as hereditary diseases, hyperhomocysteinemia, and migraine. It is noted that the currently available data suggest that the pathogenetic mechanisms of CVD are heterogeneous and that there are diverse types of cerebral ischemic lesions and their clinical manifestations. Therefore, therapeutic strategies for CVD should take into account not only the clinical features of the disease, but also the mechanisms of its development. The main areas of therapy are highlighted. The use of vasobral to treat CVD is discussed.

Key words: chronic cerebrovascular diseases; vasobral.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Pizova NV. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, and approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10 (1):83–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-83-89>

В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [1, 2]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства.

К настоящему времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических ЦВЗ, поскольку имеются различия, не противоречащие друг другу, между отечественными и зарубежными подходами к их диагностике и лечению. В отечественной литературе используются термины «дисциркуляторная энцефалопатия», «ишемиче-

ская болезнь головного мозга», «ангиоэнцефалопатия». Для этих состояний характерным является диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарушением гемодинамики, имеющее хроническое прогрессирующее течение, на фоне которого могут развиваться эпизоды острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов. МКБ-10 позволяет формулировать диагноз в зависимости от преимущественного поражения сосудистой системы мозга, что отражено в соответствующих рубриках: I65 – Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, приводящие к инфаркту мозга (имеется возможность более точного указания пораженного сосуда); I66 – Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту

мозга (также возможно уточнение локализации области сте-ноза или закупорки). Кроме того, хронические ЦВЗ могут быть классифицированы в зависимости от ведущего клинического синдрома, обозначенного в следующих рубриках. I67 – Другие цереброваскулярные болезни: I67.2 – Церебральный атеросклероз; I67.3 – Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия; I67.3 – Болезнь Бинсвангера; I67.4 – Гипертензивная энцефалопатия; I67.8 – Другие уточненные поражения сосудов мозга (острая цереброваскулярная недостаточность, ишемия мозга хроническая). Синдромологическое многообразие клинической картины хронических ЦВЗ не ограничено только когнитивными расстройствами того или иного генеза. Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются: когнитивные нарушения, астенический синдром, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит. В основе всех синдромов лежит разобщение связей вследствие диффузного аноксически-ишемического повреждения белого вещества мозга [3]. В связи с этим с точки зрения синдромологического подхода целесообразно при установлении диагноза у каждого конкретного пациента с хроническим ЦВЗ или хронической ишемией головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим в данной конкретной ситуации, что позволит оптимизировать подход к терапии.

В последние годы рассматривают два основных патогенетических варианта хронической недостаточности мозгового кровообращения [4–6]. В их основу положены морфологические признаки – характер повреждения и преимущественная локализация. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопатический, или субкортикальный бинсвангеровский, вариант энцефалопатии. Второй вариант – лакунарный, с наличием множественных лакунарных очагов. Однако на практике нередко встречаются смешанные варианты. На фоне диффузного поражения белого вещества обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, в развитии которых, помимо ишемии, важную роль могут играть повторные эпизоды церебральных гипертонических кризов. При гипертонической ангиоэнцефалопатии лакуны могут быть расположены в белом веществе лобной и теменной долей, скорлупе, мосте, таламусе, хвостом ядра [7]. Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мелких сосудов. В патогенезе же диффузного поражения белого вещества ведущую роль играют повторные эпизоды ухудшения системной гемодинамики – артериальной гипотензии. Причиной падения артериального давления могут быть неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сердечного выброса, например при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма. Также имеют значение упорный кашель, хирургические вмешательства, ортостатическая артериальная гипотензия вследствие вегетососудистой недостаточности. При этом даже незначительное снижение артериального давления может приводить к ишемии в концевых зонах смежного кровоснабжения [6–9]. Указанные зоны нередко бывают клинически «немыми» даже при развитии инфарктов, что приводит к формированию мультиинфарктного состояния.

Основными патогенетическими механизмами формирования любого ЦВЗ являются снижение кровотока и нарушение микроциркуляции (из-за атеросклеротического по-

ражения сосудов или гипертонической васкулопатии), изменение метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляция апоптоза, истощение антиоксидантных систем. Дефицит глюкозы и кислорода приводит к нарушению ионного баланса, угнетению энергетического метаболизма и синтеза белков, нейротрансмиттеров и других веществ, необходимых для нормального функционирования нервной ткани.

В настоящее время хорошо изучены многие этапы как раннего, так и отсроченного ишемического повреждения мозговой ткани [10]. К основным причинам хронических ЦВЗ относят артериальную гипертензию (АГ) с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое повреждение сосудов, приводящее к нарушению проходимости крупных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет (СД) [11, 12]. Намного реже основным заболеванием является ревматизм, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, гигантоклеточный артериит, мигрень, генетически обусловленные заболевания.

Длительно сохраняющаяся АГ приводит к морфологическим изменениям церебральных сосудов, что предрасполагает к развитию как острых (ишемический – ИИ, геморрагический инсульт), так и хронических нарушений мозгового кровообращения [13–25]. Церебральные расстройства у больных АГ весьма разнообразны и включают в себя двигательные, когнитивные, эмоциональные и психосенсорные нарушения, которые могут приводить к социально-бытовой дезадаптации. Неврологические расстройства у пациентов с АГ могут быть вызваны поражением головного мозга, а также сочетанными заболеваниями.

Атеросклеротические стенозы магистральных артерий головы (МАГ), а также внутричерепных артерий – еще одна важная причина расстройств мозгового кровообращения. Характерным для таких больных является сочетание повторных эпизодов острой церебральной ишемии и прогрессирующего поражения вещества головного мозга. И хотя бессимптомные стенозы сонных артерий имеют относительно благоприятный прогноз в отношении развития мозгового инсульта, установлено, что даже безынсультное течение стеноза внутренней сонной артерии сопровождается прогрессирующими когнитивными расстройствами. Ведущим механизмом поражения мозгового вещества в этой ситуации можно считать микроэмболии из распадающейся атеросклеротической бляшки. Риск эмболизации церебральных артерий возрастает при повышении агрегации форменных элементов, вязкости крови, тенденции к гиперкоагуляции [26, 27].

В последние десятилетия распространение СД в популяции приобрело эпидемический характер: к 2030 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, число таких больных в мире возрастет до 552 млн, при этом более 90% составят больные СД 2-го типа [28]. В России в 2011 г. количество пациентов с СД достигало 12,5 млн – это почти 10% популяции. Столь значительная распространенность СД сочетается с высокими заболеваемостью, инвалидизацией и летальностью пациентов. Основной причиной летальности при СД 2-го типа являются сосудистые осложнения, в том числе цереброваскулярные – острые нарушения мозгового кровообращения и хроническая ишемия моз-

га (ХИМ) [29]. Также отмечено, что у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривая связь СД с увеличением частоты постинсультной деменции, В. Senzoni и соавт. [30] подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу. В развитии инсульта при СД ведущая роль принадлежит ХИМ. Существенную роль в развитии ХИМ при СД играет патология МАГ (сонных и позвоночных), которые при СД быстро поражаются атеросклерозом. Доказано, что СД и гипергликемия без СД (например, предиабет) являются независимыми факторами риска развития системного атеросклероза с поражением сосудов различной локализации, в том числе мозговых. Кроме того, для СД характерно системное поражение сосудов микроциркуляторного русла (микроангиопатия), которое сопровождается развитием нарушений микроциркуляции в органе-мишени, включая головной мозг. Микроангиопатия мозговых сосудов усугубляет метаболические нарушения, развивающиеся при ХИМ, и повышает риск возникновения деменции, при этом отмечается значимое повышение риска развития болезни Альцгеймера [31].

Ярчайшим доказательством того, что генетические нарушения могут вызывать развитие ХИМ, является группа моногенных заболеваний. Есть более 50 моногенных заболеваний, которые могут вызвать нарушения мозгового кровообращения и инсульт [32].

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) — митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами — является малоизвестной, плохо диагностируемой патологией, истинная распространенность которой неизвестна. В отдельную нозологическую форму этот синдром был выделен S.G. Pavlakis и соавт. в 1984 г. [33]. Частота его не установлена, но к настоящему времени опубликовано более 120 наблюдений. Заболевание является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. В настоящее время установлена локализация нескольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS. Более чем у 80% пациентов с этим заболеванием имеется ассоциация с мутацией гена *tRNA^{Leu}* (UUR, включая 3243A>G [34], 3251A>G [35], 3252T>C [36] и 3271T>C [37]). Несколько позднее была описана мутация 9957T>C [38]. Патогенез инсультоподобных эпизодов при данном заболевании дискутируется [39]. Предполагают, что инсультоподобные эпизоды развиваются вследствие недостатка энергии из-за митохондриальной дисфункции в нервной ткани [39] или в результате «митохондриальной ангиопатии» как проявление митохондриальной дисфункции в мелких церебральных сосудах (ишемическая гипотеза) [40]. Хронический лактат-ацидоз при синдроме MELAS может также способствовать ускорению в дальнейшем нейронального повреждения [41]. Основные клинические проявления этого синдрома, по данным отечественной и зарубежной литературы, включают: инсультоподобные эпизоды; эпилептические припадки; мигреноподобную головную боль с тошнотой и рвотой; миоклонии; задержку психического развития в детском возрасте; деменцию на поздних стадиях заболевания; непереносимость физических нагрузок; миопатию

ческий симптомокомплекс; «рваные красные» волокна в биоптатах мышечной ткани и др. [42–46].

Наследственная эндотелиопатия с ретинопатией, нефропатией и инсультом (Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy, and Stroke, HERNs) является редким аутосомно-доминантным заболеванием. Генный дефект неизвестен, но недавно была выявлена связь с локусом *3p21* [47]. Зрительные нарушения и почечная дисфункция являются самыми частыми начальными проявлениями HERNs [48]. Офтальмологические находки включают макулярный отек с перифокальными микроангиопатическими телеангиэктазиями. Характерны гематурия и протеинурия. Неврологические проявления — мигреноподобные цефалгии, инсульт и психические нарушения (преимущественно раннее развитие деменции). При нейровизуализации выявляется накапливающее контрастное вещество подкорковое повреждение. Изменения в основном локализованы в лобно-теменной зоне. При гистологическом исследовании наблюдаются вторичный коагуляционный некроз вследствие облитерации сосудов, воспалительный инфильтрат. Возможно также поражение мозжечка, моста, базальных ганглиев [49].

Первое сообщение о роли гомоцистеина (ГЦ) в качестве возможного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний датировано 1964 г. Было показано, что повышенная концентрация ГЦ в крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистеинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-1-синтетазы [50]. С момента открытия ГЦ проведено множество клинических и эпидемиологических исследований [51–56]. Так, результаты Physicians' Health Study, the Nurses' Health Study, the European Concerted Action Study и Hordaland Homocysteine Study выявили четкую корреляцию между уровнем ГЦ и риском развития цереброваскулярных заболеваний. Метаанализ опубликованных исследований показывает, что повышение уровня ГЦ является индуктором атерогенеза. По приблизительным оценкам, снижение уровня ГЦ до 10 мкмоль/л могло бы предотвратить или отсрочить развитие цереброваскулярной патологии у 15–40% населения [57]. При длительном наблюдении в течение 4,5 лет за 641 пациентом в 13 странах установлено, что высокий уровень ГЦ приводит к троекратному увеличению риска развития ЦВЗ и значение ГЦ является важным для определения прогноза у больных с уже установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания [58].

В испытаниях случай-контроль и проспективных исследованиях предполагается ассоциация между умеренным увеличением уровня ГЦ и риском ИИ, который повышает в 2,5 раза [59–61].

Гомозиготное носительство замены нуклеотидов С на Т в гене *677 MTHFR* ассоциируется с 50% редукцией активности фермента [62], и это наиболее частая наследственная причина умеренной гипергомоцистеинемии (ГГЦ). При обследовании 5665 жителей Великобритании среднего возраста были получены доказательства связи уровня ГЦ с развитием инсульта. При длительном (12,8 года) наблюдении оказалось, что уровень ГЦ был выше в группе мужчин (n=141), у которых развился инсульт, чем в контрольной группе пациентов того же возраста. Разница в величине относительного риска (ОР) мозгового инсульта составляла 2,8 между лицами с верхними и нижними квартилями уровня

ГЦ. Тяжелая ГЦ является причиной более половины всех случаев ИИ у больных моложе 30 лет [63]. ГЦ средней степени тяжести обнаруживается у 42% больных с цереброваскулярными нарушениями в возрасте до 55 лет [64]. Высокий уровень ГЦ ассоциируется с атеросклерозом сонных артерий как у пожилых, так и у молодых пациентов [65, 66]. Было показано, что повышение концентрации ГЦ связано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [67]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития ТИА и ИИ, в первую очередь атеротромботического подтипа.

Мигрень — весьма распространенное заболевание. У нее множество форм и проявлений, а также сопутствующих расстройств, некоторые из них меняют традиционные взгляды на мигрень как доброкачественное, прогностически благоприятное заболевание [68].

Характерными для мигрени коморбидными расстройствами являются различные заболевания нейроваскулярной природы, такие как артериальная гипертензия, синдром Рейно, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др. [69]. Распространенность мигрени в популяции составляет 21% среди женщин и 6% среди мужчин [70]. Хорошо известно, что у части пациентов с мигренью некоторые проходящие симптомы ауры могут имитировать очаговые неврологические проявления, характерные для острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, прежде всего ТИА. Хотя клинические наблюдения за пациентами с мигренью давно указывали на тесную связь между мигренью и ИИ, впервые данные о двукратном повышении риска инсульта у женщин с мигренью были получены в обзорном исследовании Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women в 1975 г. [71]. Существует по крайней мере три метаанализа, которые продемонстрировали, что есть все основания рассматривать мигрень с аурой как фактор риска ИИ. Метаанализ, проведенный М. Etminan и соавт. [72], показал, что ОР ИИ у лиц с мигренью в целом составил 2,16. При этом максимальным он был в подгруппе пациентов с мигренью с аурой (2,27).

В другом метаанализе, выполненном М. Schurks и соавт. [73], проанализировано 25 различных исследований, которые в совокупности показали, что наиболее значимое увеличение риска ИИ наблюдалось при мигрени с аурой (ОР — 2,16), тогда как при мигрени без ауры степень увеличения риска не достигала уровня статистической значимости. При этом у женщин с мигренью наблюдалось увеличение риска ИИ в 2,08 раза по сравнению с женщинами, не страдающими мигренью. В этом исследовании получены данные о крайне высоком риске ИИ у женщин при наличии таких факторов, как возраст моложе 45 лет (ОР — 2,65), использование гормональных контрацептивов (ОР — 7,02) и курение (ОР — 9,03) [68]. Позже J.T. Spector и соавт. [74] опубликовали метаанализ 21 исследования (13 наблюдательных и 8 когортных, в целом 622 380 пациентов). В этой популяции больных с мигренью по сравнению с лицами без мигрени ОР ИИ составил 2,04 и был максимальным для мигрени с аурой (2,25) по сравнению с мигренью без ауры (1,24). В целом у женщин с мигренью он был выше в 2,43 раза по сравнению с таковым у женщин без мигрени. О роли генетических факторов в происхождении тесных ассоциаций

мигрени с ИИ могут свидетельствовать наследственные состояния, типичными проявлениями которых являются мигренозная головная боль и повторные эпизоды ИИ. Одно из таких наследственных заболеваний — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy, CADASIL) [75].

ТИА и повторные ИИ относятся к наиболее характерным проявлениям заболевания, которые отмечаются у 60–85% пациентов. Мигрень с аурой встречается в 20–50% случаев, что почти в пять раз чаще, чем в общей популяции. В корейской популяции пациентов с CADASIL головная боль была самым частым симптомом и наблюдалась у 45,3% пациентов [75]. В этих случаях головная боль обычно является первым симптомом заболевания, дебютирует в возрасте около 30 лет и фенотипически не отличается от классической мигрени. Однако у некоторых пациентов с CADASIL зафиксированы более ранний возраст начала головной боли и более высокая частота атипичной ауры [75].

В основе генетического дефекта при CADASIL лежит мутация *Notch-3*, контролирующая трансмембранный рецептор, преимущественно локализованный в клетках гладких мышц артерий. Этот генетический дефект является высокоспецифичным, и поэтому золотой стандарт диагностики CADASIL — генетическое тестирование.

Лечение мигреноподобных эпизодов у пациентов с CADASIL симптоматическое и соответствует таковому при приступах с аурой, профилактическое лечение требуется редко, поскольку частота приступов в большинстве случаев низкая.

Основная цель лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения — стабилизация, приостановление разрушительного процесса ишемизации мозга, активизация саногенетических механизмов компенсации функций, профилактика как первичного, так и повторного инсульта, терапия основных и сопутствующих соматических заболеваний.

В лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения существуют два базовых направления — нормализация перфузии мозга путем воздействия на разные уровни сердечно-сосудистой системы (системный, регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, одновременно выполняют и нейропротективную функцию. Лечение и вторичная профилактика хронических расстройств мозгового кровообращения включают максимально полное устранение факторов сердечно-сосудистого риска, строгий контроль артериального давления, уровня глюкозы крови, коррекцию нарушений ритма сердца, систематическое применение (как правило, пожизненное) антиагрегантов, статинов.

Традиционно в схему лечения пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга включают препараты, улучшающие мозговое кровообращение, так называемые вазоактивные препараты. Хорошо изученным и широко используемым в нашей стране препаратом этой группы является вазобрал.

Вазобрал имеет жидкую и таблетированную формы. В 1 таблетке или в 4,0 мл препарата содержится 4 мг алкалоида спорыньи α -дигидроэргокрипина и 40 мг кофеина. Ди-

гидроэргокриптин: блокирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы гладкомышечных клеток сосудов, при низком сосудистом тоне оказывает выраженное сосудосуживающее действие, при высоком тоне блокирует сосудосуживающую иннервацию, стимулирует допаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС, уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге. Кофеин обладает психостимулирующим и analeptическим эффектом.

По данным ряда исследований, вазобрал показан при лечении ЦВЗ, особенно в тех случаях, когда на первый план выступают жалобы на головную боль, головокружение, слабость, повышенную утомляемость [76]. Многие авторы отмечают вегетостабилизирующий эффект препарата, который проявляется в усилении пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса сосудов и венозного оттока, что обусловлено положительным действием вазобрала на симпатическую нервную систему при снижении активности парасимпатической системы. Это приводит к уменьшению или исчезновению соматовегетативных расстройств, таких как головокружение, головная боль, сердцебиение, онемение конечностей и т. д. Назначают препарат в дозе 2–4 мл или по 1/2–1 таблетке в сутки в течение 2–3 мес. Препарат принимают с небольшим количеством воды. Побочные явления возникают редко. Следует отметить, что благодаря наличию жидкой и таблетированной форм, двукратному приему, хорошей переносимости вазобрал удобен при длитель-

ном применении, что крайне важно в терапии хронических заболеваний.

Комбинированный препарат вазобрал оказывает положительное влияние при астенических состояниях, обладает значительным антиишемическим и антигипоксическим церебральным действием и с успехом используется в амбулаторной практике при цереброваскулярной недостаточности и остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при кохлеовестибулярных расстройствах и болезни Меньера, при нарушениях периферического артериального кровообращения, ретинопатии, хронической венозной и хронической сосудисто-мозговой недостаточности, а также при снижении умственной активности и ухудшении памяти [77, 78].

Учитывая выраженное влияние вазобрала на генерализованное нарушение вазомоторной иннервации в межприступный период, целесообразно использование препарата в превентивном лечении мигрени.

Побочные реакции возникают редко, чаще это тошнота и диспептические явления.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о гетерогенности патогенетических механизмов ЦВЗ, существовании разнообразных вариантов ишемического поражения вещества головного мозга и их клинических проявлений. Поэтому терапевтические стратегии у таких пациентов должны учитывать не только клинические особенности, но и механизмы развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Крылов ВВ. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. Неврологический вестник. 2007;39(1):128-33. [Gusev EI, Skvortsova VI, Krylov VV. Reduction of mortality and disability from brain vascular diseases in the Russian Federation. *Nevrologicheskii vestnik*. 2007; 39(1):128-33. (In Russ.)].
2. Денисова ЕВ. Актуальные вопросы эпидемиологии сосудистых заболеваний головного мозга в мире (обзор литературы). Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011;(3): 4-5. [Denisova EV. Topical issues in epidemiology of brain vascular diseases in the world (literature review). *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2011;(3):4-5. (In Russ.)].
3. Левин ЯИ, Хоув АМ. Хронические цереброваскулярные заболевания: тактика ведения пациентов, роль инстенона в терапии и профилактике. Эффективная фармакотерапия. 2011;(19):22-4. [Levin YaI, Khouv AM. Chronic cerebrovascular disease: clinical management of patients, the role of instenon in the treatment and prevention. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(19):22-4. (In Russ.)].
4. Alvarez XA, Ruether E, Moessler H. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. Vol. 5. Paris: Serdi Publishing, New York: Springer Publishing Company; 2001. P. 179-86.
5. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(1):1-9.
6. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1010-7. Epub 2004 Mar 4.
7. Преображенская ИС, Яхно НН. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение. Русский медицинский журнал. 2002;10(25): 1143-7. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Alzheimer's disease: pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(25): 1143-7. (In Russ.)].
8. Скворцова ВИ. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 17–20 сентября 2007 г., Инсульт, спецвыпуск. Санкт Петербург; 2007. С. 25-9. [Skvortsova VI. Reduction of morbidity, mortality and disability from strokes in the Russian Federation. Materialy II Rossiiskogo Mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insul't». 17–20 sentyabrya 2007 g., *Insul't, spetsvypusk* [Proceedings of the II Russian international Congress «Cerebrovascular pathology and stroke». September 17-20, 2007, Stroke, special issue]. Saint Petersburg; 2007. P. 25-9.]
9. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):912-9.
10. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2003. 320 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2003. 320 p.]
11. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 248 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 248 p.]
12. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):280-99.
13. Стуров НВ, Манякин ИС, Басова ЕА. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга. Трудный пациент. 2011;9(1):26-9. [Sturov NV, Manyakin IS, Basova EA. Vascular encephalopathy at arterial hypertension as a combination of cognitive impairment and organic brain damage. *Trudnyi patsient*. 2011;9(1):26-9. (In Russ.)].
14. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, Штульман ДР, редакторы. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Москва; 2003. 275 с. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN.

- Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003. 275 p.]
15. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz; 2002. P. 9–26.
16. Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28–32. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28–32. (In Russ.)].
17. Захаров ВВ. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Русский медицинский журнал*. 2009;(2):140–5. [Zakharov VV. The clinic, diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(2):140–5. (In Russ.)].
18. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2014;(1):14–22. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Neurologiya i psikihiatriya*. 2014;(1):14–22.]
19. Kanner AM. Depression in neurological disorders. *Lundbec Inst*; 2005. 161 p.
20. Табеева ГР. Головная боль: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 188 с. [Tabeeva GR. *Golovnaya bol'*. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Headache. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 188 p.]
21. Головачева ВА, Парфенов ВА. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. Медицинский совет. 2015;(2):72–7. [Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headache under the guise of dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2015;(2):72–7. (In Russ.)].
22. Замерград МВ. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия. Медицинский совет. 2014;(5):22–6. [Zamergrad MV. Dizziness in patients diagnosed with dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet*. 2014;(5):22–6. (In Russ.)].
23. Hall CD, Heusel-Gillig L, Tusa RJ, Herdman SJ. Efficacy of gaze stability exercises in older adults with dizziness. *J Neurol Phys Ther*. 2010 Jun;34(2):64–9. doi: 10.1097/NPT.0b013e3181dde6d8.
24. Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. *Врач*. 2007;(4):49–53. [Tolmacheva VA, Parfenov VA. The causes of dizziness in patients with arterial hypertension and its treatment. *Vrach*. 2007;(4):49–53. (In Russ.)].
25. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией — начальные проявления судистой патологии головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(1):27–33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27–33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130.
26. Пизова НВ, Дружинин ДС. Патогенез и лечение хронических ишемических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):36–41. [Pizova NV, Druzhinin DS. Chronic ischemic cerebrovascular diseases: pathogenesis and treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):36–41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-114.
27. Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya головного mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Pathology of the brain in atherosclerosis and hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
28. Diabetes Atlas. 5th edition. International Diabetes Federation; 2011.
29. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1260–6. doi: 10.2337/dc08-zb06.
30. Corsi B, Manara O, Agostini C, et al. Dementia after first stroke. *Stroke*. 1996 Jul;27(7):1205–10.
31. Шишкова В, Зотова Л, Шкловский В. Цереброваскулярные осложнения у больных с сахарным диабетом. *Врач*. 2013;(9):21–5. [Shishkova V, Zotova L, Shklovskii V. Cerebrovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Vrach*. 2013;(9):21–5. (In Russ.)].
32. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1085–96. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70251-9.
33. Pavlakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984 Oct;16(4):481–8.
34. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the RNA(Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990 Dec 13;348(6302):651–3.
35. Sweeney MG, Bunde S, Brockington M, et al. Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA transfer RNA [Leu(UUR)] gene. *Q J Med*. 1993 Nov;86(11):709–13.
36. Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet*. 1993 Dec;2(12):2081–7.
37. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Biochim Biophys Acta*. 1991 Oct 21;1097(3):238–40.
38. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT, et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord*. 1995 Sep;5(5):391–8.
39. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology*. 1992 Mar;42(3 Pt 1):545–50.
40. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol*. 1987;74(3):226–33.
41. Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC, et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology*. 2004 Apr 27;62(8):1297–302.
42. Вельтищев ЮЕ, Темин ПА, редакторы. *Наследственные болезни нервной системы*. Москва: Медицина; 1998. С. 346–471. [Vel'tishchev YuE, Temin PA, redaktory. *Nasledstvennyye bolezni nervnoi sistemy* [Hereditary diseases of the nervous system]. Moscow: Meditsina; 1998. P. 346–471.]
43. Ban S, Mori N, Saito K, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with special reference to extra-neuromuscular abnormalities. *Acta Pathol Jpn*. 1992 Nov;42(11):818–25.
44. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1238–44.
45. Karppa M, Syrajala P, Tolonen U, et al. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):216–21.
46. Suzuki T, Fujino T, Sugiyama M, Ishida M. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1996 Feb;38(2):109–14.
47. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1–p21.3. *Am J Hum Genet*. 2001 Aug;69(2):447–53. Epub 2001 Jun 28.
48. Jen J, Cohen AH, Yue Q, et al. Hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS). *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1322–30.
49. Grand MG, Kaine J, Fulling K, et al. Cerebretinal vasculopathy. A new hereditary syndrome. *Ophthalmology*. 1988 May;95(5):649–59.
50. Finkelstein JD, Mudd SH, Irreverre F, Laster L. Homocystinuria due to cystathionine synthetase deficiency: the mode of inheritance. *Science*. 1964 Nov 6;146(3645):785–7.
51. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease:

- a randomized trial. *JAMA*. 2008 May 7;299(17):2027-36. doi: 10.1001/jama.299.17.2027.
52. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*. 2007 Jun;4(2):143-50.
53. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction (PDF). *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1578-88. Epub 2006 Mar 12.
54. Soliman EZ, Shalash OA. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1069-70; author reply 1070-1.
55. Kavakli HS, Altintas ND, Fatih T. Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of Academic Emergency Medicine*. 2010;9(4):169-71. doi: 10.5152/jaem.2010.007
56. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 Oct 23-30;288(16):2015-22.
57. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jun 2;369(9576):1876-82.
58. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997 Jun 11;277(22):1775-81.
59. Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*. 1990 Apr;21(4):572-6.
60. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995 Nov 25;346(8987):1395-8.
61. Verhoef P, Hennekens CH, Malinow MR, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 1994 Oct;25(10):1924-30.
62. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995 May;10(1):111-3.
63. Mudd SH, Levy HL, Scovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 1995. P. 1279-327.
64. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991 Apr 25;324(17):1149-55.
65. Aronow WS, Ahn C, Schoenfeld MR. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid arterial disease in older persons. *Am J Cardiol*. 1997 May 15;79(10):1432-3.
66. Sellhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocyst(e)ine concentrations and extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):286-91.
67. Sen S, Reddy PL, Grewal RP, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*. 2010 Nov 26;1:131. doi: 10.3389/fneur.2010.00131. eCollection 2010.
68. Табеева ГР. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. Медицинский совет. 2017;(10):32-5. [Tabeeva GR. Cerebrovascular disorders associated with migraine. *Meditsinskii sovet*. 2017;(10):32-5. (In Russ.)].
69. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*. 2015 Feb;35(2):165-81. doi: 10.1177/0333102414550106. Epub 2014 Sep 16.
70. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
71. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*. 1975 Feb 17;231(7):718-22.
72. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005 Jan 8;330(7482):63. Epub 2004 Dec 13.
73. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914.
74. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, et al. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):612-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.021. Epub 2010 May 20.
75. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643-53. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
76. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Вазобрал в клинической практике невролога: справочник поликлинического врача. 2011;(7):20-2. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Vazobral in neurologist's clinical practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2011;(7):20-2. (In Russ.)].
77. Неретин ВЯ, Вострикова ИЛ, Исакова ЕВ и др. Опыт применения препарата «Вазобрал» в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Вестник практической неврологии. 1996;(2):26-8. [Neretin VYa, Vostrikova IL, Isakova EV, et al. Experience of use of «Vazobral» in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Vestnik prakticheskoi neurologii*. 1996;(2):26-8. (In Russ.)].
78. Дамулин ИВ. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты нейрогерiatrics: справочник поликлинического врача. 2007;(5):44-8. [Damulin IV. Some diagnostic and therapeutic aspects of neurogeriatrics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;(5):44-8. (In Russ.)].

Поступила 10.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Къези Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.