

Диагностика и лечение хронической ишемии ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.В. Захаров✉, ORCID: 0000-0002-8447-3264, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Н.В. Вахнина, ORCID: 0000-0002-0834-4030, e-mail: nvakhnina71@mail.ru

А.Г. Гоголева, ORCID: 0000-0003-3819-128X, e-mail: gogoleva_alexandra@mail.ru

С.К. Межмидинова, ORCID: 0000-0003-0313-9131, e-mail: susanna.crimean13@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В 2017 г. в РФ с диагнозом «Другие цереброваскулярные заболевания» было зарегистрировано 5 560 пациентов на каждые 100 000 взрослого населения. Обычно подобным образом кодируется хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), что делает этот диагноз самым распространенным в отечественной неврологической практике. Однако диагностические критерии ХИГМ четко не определены и нуждаются в дальнейшем уточнении. Данные последних исследований свидетельствуют, что самым надежным клиническим признаком ХИГМ являются когнитивные расстройства. Они появляются раньше других симптомов заболевания и коррелируют с выраженностью сосудистого поражения головного мозга. В типичных случаях когнитивные нарушения носят подкорковый характер с преобладанием нарушений внимания, снижением темпа произвольной деятельности, управляющей функции, зрительно-пространственного праксиса и гнозиса при относительной сохранности памяти. Однако клиническая диагностика ХИГМ может быть только предположительной. Для верификации диагноза следует использовать МРТ головного мозга или другие методы визуализации. В пользу ХИГМ говорит обнаружение при нейровизуализации немы инфарктов, микрокровоизлияний или сосудистой лейкоэнцефалопатии. При лечении ХИГМ следует в первую очередь добиться максимально возможной компенсации базисного сосудистого заболевания. Помимо этого, проводится патогенетическая терапия, нацеленная на улучшение церебральной микроциркуляции, оптимизацию нейронального метаболизма, обеспечение нейропротекции. Имеется положительный опыт использования при ХИГМ дипиридамола. Он обладает антиагрегантным, вазотропным, антиоксидантным и противовоспалительным эффектом. На фоне применения дипиридамола у пациентов с ХИГМ наблюдается регресс выраженности нервно-психических расстройств и улучшение самочувствия.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистые когнитивные нарушения, лейкоареоз, дезагреганты, дипиридамола

Для цитирования: Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., Межмидинова С.К. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет*. 2020;(8):36–45. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia

Vladimir V. Zakharov, ORCID: 0000-0002-8447-3264, e-mail: zakharovenator@gmail.com

Natalia V. Vakhnina, ORCID: 0000-0002-0834-4030, e-mail: nvakhnina71@mail.ru

Aleksandra G. Gogoleva, ORCID: 0000-0003-3819-128X, e-mail: gogoleva_alexandra@mail.ru

Susanna K. Mezmidinova, ORCID: 0000-0003-0313-9131, e-mail: susanna.crimean13@gmail.com

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

5560 patients with the diagnosis "Other cerebral vascular diseases" per 100 000 of elderly population were registered in RF in 2017. Usually this is a code for chronic brain ischemia (CBI) – the most popular diagnosis in Russian neurological practice. However, diagnostic criteria of CBI are not well defined and need to be ascertained. Recent studies show that the most reliable clinical feature of CBI could be cognitive impairment. It is developed before other clinical signs and correlate with severity of vascular brain lesions. Typically, cognitive impairment is subcortical with prominent bradyphrenia, attentional, dysexecutive and visuospatial deficit and relative sparing of memory. However clinical diagnosis of CBI could be only hypothetical. Diagnosis should be verified by MRI or other visualization technic. Diagnosis is verified if neuroimaging revealed silent strokes, microbleeds and vascular leukoencephalopathy. The most important objective of chronic brain ischemia management is the control of basic vascular disease. Besides this, pathogenetic therapy should be performed to improve cerebral microcirculation, neuronal metabolism and to provide neuroprotection. There is positive data on dipyridamole usage in chronic brain ischemia. It has desagregative, vasotropic, antioxidative and antiinflammation properties. Dypiridamole treatment in CBI patients lead to decrease of neuropsychiatric symptoms and improvement of well-being.

Keywords: chronic brain ischemia, vascular cognitive impairment, leukoareosis, desaggregants, dipyridamole

For citation: Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gogoleva A.G., Mezmidinova S.K. Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):36–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-36-45.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – диагноз, который в настоящее время является самым часто выставляемым в повседневной клинической практике в нашей стране. По статистическим данным, в 2017 г. в России на 100 000 взрослого населения количество пациентов с диагнозом группы МКБ «Другие цереброваскулярные заболевания» составило 5 560 [1]. Эта цифра, безусловно, отражает огромную распространенность хронической цереброваскулярной патологии среди старших возрастных групп. Поэтому актуальность проблемы хронической недостаточности мозгового кровообращения для неврологов и врачей других специальностей трудно переоценить. Однако не вызывает сомнений значительная гипердиагностика ХИГМ у пожилых лиц. Отсутствие четких формализованных диагностических критериев зачастую приводит к тому, что любые церебральные и даже периферические неврологические симптомы на фоне сердечно-сосудистых заболеваний рассматриваются как проявление ХИГМ. Поэтому представляется актуальным и важным уточнение диагностических критериев этого патологического состояния для адресного проведения специфической патогенетической терапии.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ОСНОВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ХИГМ

Длительное время в нашей стране самым ранним проявлением хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга считались субъективные неврологические симптомы, такие как головная боль, головокружение, шум и звон в голове или ушах, повышенная утомляемость и др. Но многолетняя клиническая практика и результаты последних исследований свидетельствуют, что на самом деле указанные симптомы неспецифичны и встречаются при большом числе заболеваний, которые также широко распространены у пожилых людей. Поэтому реальное диагностическое значение субъективных неврологических симптомов, которые иногда в неврологической среде называют «жалобами церебрального характера», невелико. Так, по данным Н.В. Вахниной и соавт., полученным по результатам обследования 80 амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), основными видами головной боли при АГ являются головная боль напряжения и мигрень, то есть те же варианты первичной головной боли, что и в популяции [2]. В работах В.А. Парфенова и М.В. Замерграда показано, что ХИГМ практически никогда не вызывает системное (вестибулярное) головокружение. В то же время авторами этих работ было установлено, что ХИГМ может быть причиной неустойчивости, которую пациенты нередко называют словом «головокружение» (так называемое «несистемное» головокружение), имея в виду пошатывание при ходьбе («ведет», «штормит» «бросает» и др.) [3, 4]. Представляется также крайне маловероятной связь шума в ушах и/или кохлеовестибулярной недостаточности с сосудистыми заболеваниями головного мозга [5].

В то же время многие работы указывают на очень раннее развитие когнитивных нарушений при ХИГМ [6–9]. Особенности анатомии и физиологии церебрального кровообращения таковы, что в наиболее неблагоприятном положении в отношении кровоснабжения находятся глубокие отделы белого вещества головного мозга и подкорковые серые узлы. Действительно, сосудистые изменения белого вещества (лейкоареоз) раньше всего появляются в глубоких отделах полушарий и перивентрикулярной зоне [10, 11]. Результатом поражения белого вещества становится дезинтеграция разных отделов коры головного мозга, что в первую очередь сказывается на темпе познавательной деятельности и концентрации внимания [12, 13]. Поэтому есть все основания считать наличие *сосудистых когнитивных нарушений* наиболее важным для диагностики и наиболее ранним признаком ХИГМ.

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) – это нарушения когнитивных функций в результате цереброваскулярных заболеваний. Спектр сосудистых КН включает сосудистую деменцию и когнитивные нарушения, не лишаящие пациента самостоятельности (субъективные, легкие или умеренные КН). Согласно диагностическим критериям Американского общества инсульта и заболеваний сердца (American Heart Association – American Stroke Association, AHA-ASA), выделяют два основных патогенетических варианта сосудистых КН: постинсультный и подкорковый (рис. 1).

О постинсультном варианте сосудистых КН свидетельствует «четкая временная связь между сосудистым событием и развитием когнитивных расстройств». В реальной практике «четкой временной связью» считается период менее 3–6 мес. между инсультом и развитием КН. О подкорковом варианте сосудистых КН, согласно цитируемым критериям, свидетельствует наличие выраженной сосудистой подкорковой патологии и соответствие «характера и качества» когнитивных нарушений этим патологическим изменениям [14].

● **Рисунок 1.** Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений. American Heart Association – American Stroke Association (AHA-ASA) [14]

● **Figure 1.** Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders. American Heart Association – American Stroke Association (AHA-ASA) [14]

1. Наличие когнитивных нарушений, наличие нейровизуализационных признаков сосудистого заболевания головного мозга и одно из следующих:

- Очевидная временная связь между манифестацией когнитивных нарушений и сосудистым событием (например, инсультом)
- Соответствие качественных особенностей и выраженности когнитивных нарушений и диффузной подкорковой цереброваскулярной патологии (например, характерной для ЦАДАСИЛ)

2. Отсутствие данных о постепенно прогрессирующих когнитивных нарушениях до или после инсульта, которые свидетельствовали бы о наличии нейродегенеративного заболевания

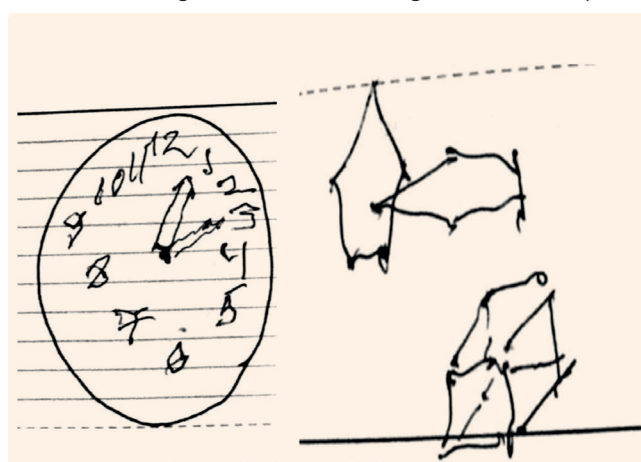
Для диагностики КН используются нейропсихологические тесты. Чаще всего неврологи, психиатры и врачи других специальностей в повседневной клинической практике используют такие методики, как тест Мини-Ког, краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) и монреальский когнитивный тест (MoCa-тест). Однако методика Мини-Ког слишком проста, а краткий тест психического состояния (Mini-Mental State Examination) включает недостаточное число проб на внимание и управляющие функции (планирование и контроль), которые чаще всего страдают на ранних стадиях ХИГМ. Поэтому в настоящее время общепринятой является рекомендация использовать монреальский когнитивный тест (MoCa). Его чувствительность уже на стадии недементных нарушений (легких и умеренных когнитивных нарушений) превышает 80% [15].

Согласно диагностическим критериям АНА-АSА, для сосудистых КН при безынсультном (подкорковом) варианте ключевое значение для верификации диагноза имеет характер, то есть определенные качественные особенности выявляемых когнитивных расстройств [14]. В отсутствие сопутствующего нейродегенеративного процесса сосудистые КН носят преимущественно подкорковый характер. При этом на первый план в нейропсихологическом статусе выходят нарушения внимания в виде снижения темпа познавательной деятельности (брадифрения) и спонтанных колебаний уровня концентрации (флюктуации). Достаточно выражена при сосудистых КН недостаточность управляющей функции (планирование и контроль). Последнее проявляется снижением интеллектуальной гибкости, то есть увеличенным латентным периодом или персеверациями при смене поведенческого стереотипа. На преддементных стадиях может наблюдаться также недостаточность когнитивного контроля произвольной деятельности, что проявляется импульсивностью в принятии решений и поведении, эмоциональной лабильностью и др. Наконец, еще одной характерной чертой подкоркового безынсультного типа сосудистых КН является зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия, которые проще всего объективизировать в пробах на рисование трехмерных пространственных фигур (рис. 2) [16–19].

Память при подкорковом варианте сосудистых КН нарушена в умеренной степени, что является важным дифференциально-диагностическим признаком и отличает истинные сосудистые КН от ранних стадий болезни Альцгеймера (БА) или сочетанной (сосудисто-дегенеративной) патологии. Помимо количественных различий, принципиальное значение имеет анализ качественных особенностей мнестических расстройств. Так, для БА специфичен гиппокампальный тип нарушений памяти, который наблюдается уже на ранних стадиях этого заболевания. При этом наиболее значимо нарушено запоминание *новой информации*. Поэтому амнезия на ранних стадиях БА характеризуется законом Рибо: значительно хуже припоминаются недавние (новые) события по сравнению с отдаленными событиями. При подкорковом варианте сосудистых КН память нарушена по неспецифическому типу: воспроизве-

● **Рисунок 2.** Рисунок пациента А., 84 года. Диагноз: сосудистые КН умеренной выраженности. Пятиугольники, кубик, часы (14.45)

● **Figure 2.** Drawing of patient A, 84 years old. Diagnosis: moderate vascular cognitive disorders. Pentagons, cube, clock (14.45)



дение недавних и отдаленных событий страдает приблизительно в одинаковой степени [16–19].

Достаточно надежной методикой дифференциальной диагностики между гиппокампальным и неспецифическим типом мнестических расстройств является запоминание слов с процедурой семантического опосредования заучивания и подсказкой при воспроизведении [20]. При этом на этапе заучивания пациент должен рассортировать слова по семантическим группам, а на этапе воспроизведения название семантической группы используется в качестве подсказки. Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют, что пациенты с подкорковым вариантом сосудистых КН по результатам подобных методик почти не отклоняются от возрастной нормы в отличие от пациентов с ранними стадиями БА [16, 17, 21].

Однако следует иметь в виду значительную коморбидность сосудистых нейродегенеративных заболеваний головного мозга. Н.Н. Яхно и соавт. свидетельствуют, что даже на стадии недементных (умеренных) КН нейропсихологические признаки сопутствующего нейродегенеративного процесса выявляются не менее чем у трети пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадий» [22]. Поэтому уточнение нейропсихологических особенностей наблюдающихся расстройств имеет большое значение для постановки диагноза, ведения пациентов и прогноза. Частое сосуществование хронического цереброваскулярного заболевания и БА объясняется общностью факторов риска, а также некоторых звеньев патогенеза [23]. Так, показано, что отложение патологического амилоидного белка при БА происходит не только в паренхиме головного мозга, но и в церебральных сосудах. В результате у значительного числа пациентов с БА развивается церебральная амилоидная ангиопатия, которая может приводить к развитию ХИГМ [24]. С другой стороны, хронические ишемия и гипоксия головного мозга ассоциированы со снижением дренирования из мозга амилоидного белка, то есть увеличивают риск развития БА [23].

НЕКОГНИТИВНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХИГМ

На начальных стадиях ХИГМ некогнитивная неврологическая симптоматика может быть достаточно скудной. Следует отметить, что так называемая рассеянная очаговая микросимптоматика, которой в прошлом уделялось большое внимание, характеризуется очень низкой диагностической ценностью. Так, оживление рефлексов орального автоматизма без нарушений артикуляции, фонации и глотания наблюдается у значительного числа пожилых людей и представляет собой, вероятно, распространенный вариант нормы. Также к варианту нормы следует, по-видимому, отнести симметричное повышение сухожильных рефлексов, если оно не сопровождается расширением рефлексогенных зон или патологическими рефлексами. Неуверенность при выполнении координаторных проб и легкий интенционный тремор нередко наблюдаются у пациентов с эссенциальным тремором, в том числе с субклиническими его формами, которые очень распространены в пожилом возрасте и часто наблюдаются у лиц без формально установленного клинического диагноза.

Многие исследователи большое внимание уделяли нарушениям равновесия, походки и другим двигательным расстройствам, которые, вероятно, являются вторым по значению после КН клиническим проявлением ХИГМ. В работах Н.Н. Яхно и соавт. было показано, что степень нарушений походки у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией соответствует тяжести сосудистой лейкоэнцефалопатии [25]. По данным крупного многоцентрового наблюдательного исследования LADIS (англ.: LeucoAroses and DISability), степень изменений белого вещества головного мозга является достоверным предиктором вероятности падения в пожилом возрасте. Предполагается, что патофизиологической основой лобной постуральной неустойчивости является разобщение между дополнительной моторной корой и стволово-спинальными нервными структурами, которые в норме обеспечивают генетически детерминированный двигательный автоматизм ходьбы [26]. И.В. Дамулин и В.Г. Брыжахина сообщают о параллельном нарастании выраженности нарушений равновесия и ходьбы и сосудистых КН при дисциркуляторной энцефалопатии [27, 28]. Однако в литературе имеются описания случаев изолированного прогрессирующего лобного нарушения постуральной устойчивости у пациентов с неизменными когнитивными функциями [29].

В отличие от начальных стадий ХИГМ сосудистая деменция почти всегда сопровождается значительно выраженной очаговой неврологической симптоматикой. Описываются псевдобульбарный синдром, асимметричный пирамидный тетрапарез, нарушения походки и постуральной устойчивости, тазовые расстройства по центральному типу и другие симптомы. Следует подчеркнуть, что отсутствие сопутствующей очаговой неврологической симптоматики делает маловероятной сосудистую природу деменции, что отражено в классических неврологических дифференциально-диагностических шкалах, например в шкале Хачинского [30].

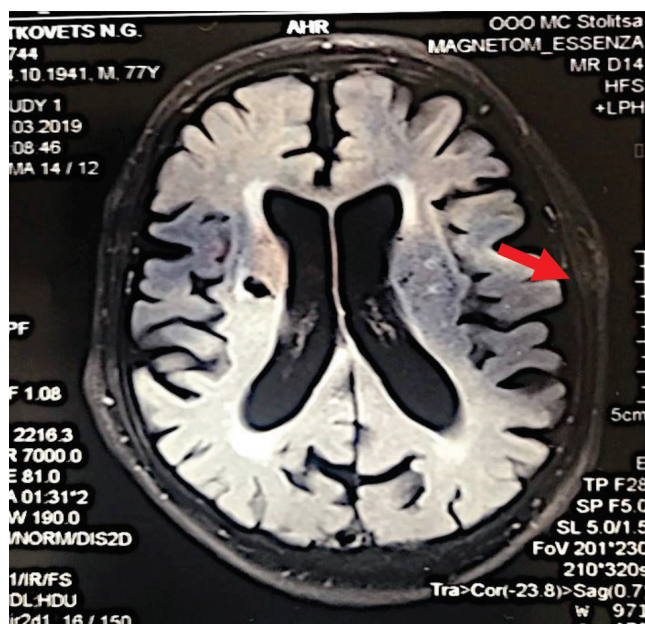
НЕЙРОРАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХИГМ

В повседневной клинической практике диагноз ХИГМ зачастую ставится без нейрорадиологической верификации, так как этого не требует МКБ-10. Однако с академической точки зрения цереброваскулярное поражение головного мозга не может считаться доказанным без подтверждения МРТ. При этом наиболее доказательными признаками цереброваскулярного заболевания являются немые инфаркты мозга (рис. 3) и микрокровоизлияния.

Немые инфаркты в хронической стадии представляют собой небольшие кисты, которые характеризуются повышенной интенсивностью сигнала на T2 и FLAIR и пониженной – на T1-взвешенных изображениях. Немые инфаркты головного мозга возникают вследствие закупорки артерий небольшого калибра, если не затрагиваются функционально значимые зоны головного мозга. Причины страдания небольших артерий разнообразны: это могут быть артерио-артериальные эмболии при атеросклерозе магистральных артерий головы, кардиоцеребральная эмболия, церебральная микроангиопатия и др. Однако чаще всего причинами немых церебральных инфарктов являются артериальная гипертензия и/или сахарный диабет. В этом случае немые церебральные инфаркты, небольшие по диаметру, и локализуются в подкорковых образованиях. Наличие немых инфарктов достоверно ассоциировано с развитием КН. Кроме того, пациенты с немymi инфарктами характеризуются вдвое большим риском развития ишемического инсульта головного мозга по сравнению со сверстниками [31–33].

Церебральные микрокровоизлияния представляют собой небольшие зоны пониженного сигнала правильной округлой или эллиптической формы, которые выявляются

- **Рисунок 3.** МРТ пациента К., 75 лет. Немой инфаркт в области внутренней капсулы и лентиккулярного ядра справа
- **Figure 3.** MRI of patient K, 75 years old. Silent infarction in the area of the inner capsule and lenticular nucleus on the right



в режиме магнитной восприимчивости (англ. – susceptibility weighted images). Церебральные микрокровоизлияния развиваются в результате диапедезного пропитывания крови через измененную в результате основного патологического процесса сосудистую стенку. Наиболее частыми причинами церебральных микрокровоизлияний являются артериальная гипертензия и амилоидная ангиопатия. Как и немые инфаркты, церебральные микрокровоизлияния ассоциированы с повышенным риском КН и инсульта, причем как ишемического, так и геморрагического [34].

Менее специфичным признаком ХИГМ является сосудистая лейкоэнцефалопатия. Об этом феномене свидетельствует повышение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных и FLAIR-изображениях при отсутствии изменений сигнала в T1-режиме. Снижение темпа познавательной деятельности (брадифрения) представляет собой наиболее надежный клинический коррелят сосудистой лейкоэнцефалопатии [13]. Механизмы формирования прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии остаются в настоящее время до конца неизученными. Широко обсуждается роль повреждения гематоэнцефалического барьера и возможное развитие локального асептического воспаления [35]. Наиболее значимыми факторами риска изменений белого вещества являются пожилой возраст и артериальная гипертензия [36, 37]. Однако, как уже говорилось выше, лейкоэнцефалопатия по данным МРТ малоспецифична для ХИГМ. Аналогичные по МР-характеристикам изменения белого вещества наблюдаются при демиелинизирующих, дисметаболических, нейродегенеративных, неопластических, ликвородинамических и других патологических процессах.

Не является специфичной для ХИГМ, но регулярно выявляется при этом заболевании церебральная атрофия, о чем свидетельствует расширение желудочков головного мозга и субарахноидальных пространств. Предполагается, что церебральная атрофия при ХИГМ развивается в результате дезинтеграции корковых полей головного мозга вследствие сосудистого поражения, например церебральных инфарктов. То есть атрофические изменения отсрочено развиваются в тесно связанных с пострадавшими отделами зонах коры. Поэтому данный нейровизуализационный феномен сам по себе не является аргументом в пользу наличия сопутствующего нейродегенеративного заболевания [38, 39].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХИГМ: ЛЕЧЕНИЕ БАЗИСНОГО СОСУДИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на очень длительное изучение вопроса, многие подходы к ведению пациентов с ХИГМ остаются спорными. Согласно рекомендациям общества АНА-АНА, выявление нейрорадиологических признаков ХИГМ является в первую очередь основанием для полноценного обследования пациентов и выявления причины цереброваскулярного поражения [40]. С целью скрининга наиболее распространенных сосудистых заболеваний проводятся следующие лабораторные и инструментальные исследования:

- Общий анализ крови, мочи,
- Глюкоза, общий холестерин, ЛНП, ЛВП, триглицериды,

■ ЭКГ, измерение офисного АД или суточное мониторирование АД,

■ Ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Значимым фактором риска немых инфарктов, микрокровоизлияний и диффузных изменений белого вещества (сосудистой лейкоэнцефалопатии) является артериальная гипертензия [36, 37]. Поэтому у пациентов с клиническими или нейрорадиологическими признаками ХИГМ особое внимание следует уделить контролю АД. У всех пациентов следует стремиться к поддержанию АД на уровне ниже 140/90, а при хорошей переносимости – на уровне 130/80 и ниже [41]. Чтобы избежать субъективного ухудшения самочувствия у гипертоников со значительной продолжительностью заболевания, целевого уровня АД следует достигать постепенно в течение 4–6 и более недель.

Помимо целевых значений, немаловажное значение для ведения пациентов имеет вариабельность АД. По некоторым данным, высокая вариабельность АД представляет собой достоверный и независимый фактор риска сосудистой лейкоэнцефалопатии [42]. Поэтому при ведении пациентов с ХИГМ на фоне артериальной гипертензии целесообразно использовать препараты с длительным периодом полувыведения. Кроме того, следует объяснить пациенту важность аккуратного и своевременного приема антигипертензивных средств.

Не менее важным, чем антигипертензивная терапия, является достижение адекватного контроля углеводного и липидного обмена. Последнее особенно актуально у пациентов с гиперлипидемией или каротидным атеросклерозом, в том числе гемодинамически незначимым, установленным по данным ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы [43].

Обнаружение немых инфарктов по данным МРТ, согласно рекомендации АНА-АНА 2017, является основанием для повторного тщательного изучения анамнеза пациента, так как острое нарушение мозгового кровообращения могло иметь стертую или атипичную клинику, а пациент мог не сообщить лечащему врачу какие-то важные детали своего анамнеза. При выявлении анамнестических признаков инсульта следует вести пациента согласно принципам вторичной профилактики. Если же при повторном исследовании анамнеза вновь нет данных за инсульт, пациента следует вести по правилам первичной профилактики, несмотря на наличие радиологических данных за инфаркт головного мозга. В первую очередь это отражается на решении о назначении антиагрегантов. Они абсолютно показаны только при наличии симптомного инсульта в анамнезе [40].

Большое значение при ведении больных с ХИГМ имеет модификация образа жизни пациента: отказ от курения и употребления алкоголя, рациональное питание, регулярные физические упражнения и др.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ХИГМ

Лечение базисного сосудистого заболевания является абсолютно необходимым и первоочередным при ведении пациентов с ХИГМ, но недостаточным для получения

надлежащего клинического эффекта. Наряду с базисной терапией, во всех случаях необходимо проводить патогенетически обоснованную терапию. Мишенью патогенетической терапии могут быть установленные патологические механизмы формирования сосудистых КН и других неврологических расстройств при ХИГМ.

Согласно общепринятому в нашей стране подходу, выбор главной стратегии патогенетической терапии ХИГМ во многом определяется тяжестью основного клинического проявления ХИГМ – сосудистых КН. Так, на стадии сосудистой деменции терапией первой линии являются мемантины и/или ингибиторы ацетилхолинэстеразы. В качестве дополнительной терапии можно использовать лекарственные средства, воздействующие на церебральную микроциркуляцию и нейрональный клеточный метаболизм. Напротив, на стадии легких и умеренных сосудистых КН сосудистая и нейрометаболическая терапия становится приоритетной, в то время как применение мемантина обосновано лишь у части пациентов с неблагоприятным течением основного патологического процесса [44].

С практической точки зрения важным преимуществом обладают те лекарственные препараты патогенетической терапии, которые воздействуют одновременно на несколько ключевых механизмов повреждения головного мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях. В связи с этим внимание неврологов и врачей других специальностей привлекает антиагрегантный и вазоактивный препарат с дополнительным плейотропным эффектом дипиридамола (Курантил). Курантил ингибирует фосфодиэстеразу гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к увеличению содержания в них цГМФ и к вазодилатации. В результате на фоне применения дипиридамола нормализуется баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями церебральных сосудов небольшого калибра, который при сосудистых заболеваниях сдвинут в сторону вазоконстрикции. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция с формированием преобладания вазоконстрикторных реакций представляет собой один из наиболее ранних патогенетических механизмов ХИГМ [45, 46].

Другим механизмом действия дипиридамола является предотвращение захвата клетками аденозина, благодаря чему происходит стимуляция активности аденилатциклазы тромбоцитов, что в конечном счете снижает их агрегационную активность. Дополнительно данный эффект усиливается вследствие ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. В результате дипиридамола обеспечивает клинически значимый антиагрегантный эффект [46, 47]. В ряде крупных рандомизированных международных исследований было показано, что комбинация дипиридамола медленного высвобождения с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты предотвращает достоверно большее число ишемических событий (инсультов, инфарктов миокарда и периферических тромбозов) по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой [48]. В российских рекомендациях 2017 г. по вторичной профилактике инсульта подчеркивается, что для предупреждения ишемических осложнений

после некардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки сочетание аспирина с дипиридамолом эффективнее монотерапии аспирином [49].

Фундаментальные исследования последних лет свидетельствуют, что, наряду с основными эффектами (вазоактивным и антиагрегантным), Курантил воздействует также на непосредственные механизмы повреждения нейронов при ХИГМ, то есть осуществляет нейропротекцию. В основе этого свойства препарата лежит его способность уменьшать активность процессов перекисного окисления липидов (антиоксидантное действие). Показано, что применение курантила способствует уменьшению активных форм кислорода в форменных элементах крови и эндотелиальных клетках. Следует подчеркнуть, что оксидантный стресс является важнейшим механизмом повреждения эндотелиоцитов и развития эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии, атеросклерозе и других базисных сосудистых заболеваниях [50, 51].

В экспериментальных работах показано, что курантил обладает также противовоспалительными свойствами. Об этом свидетельствуют ослабление ядерной транслокации фактора NF- κ B, снижение синтеза белка хемотаксиса (MCP-1) в моноцитах и уменьшение числа воспалительных клеток в целом [51, 52]. Противовоспалительный эффект курантила может иметь большое значение в терапии ХИГМ. В последние годы широко обсуждается роль локального асептического воспаления в формировании прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатии, которая, как говорилось выше, вызывает ряд характерных для ХИГМ когнитивных симптомов [35].

Эффективность курантила при ХИГМ была исследована в работе М.М. Тяняшян и соавт. в 2005 г. 32 пациента (средний возраст 56,1 года) с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии различных стадий получали курантил в дозе 75 мг три раза в день в течение двух месяцев. После курса терапии был отмечен достоверный регресс психоневрологических и двигательных симптомов хронической недостаточности мозгового кровообращения, уменьшение частоты встречаемости головной боли. При этом доля пациентов с цефалгическим синдромом после терапии сократилась с 73,3 до 40%, а с психоневрологическими расстройствами – с 20% до 0. Таким образом, курантил продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность при ХИГМ [53, 54].

Клинический случай

Пациентка Б. 52 лет обратилась в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на повышенную утомляемость, общую слабость, трудности концентрации внимания, эмоциональную лабильность, беспокойный ночной сон. Указанные жалобы беспокоят в течение последних 3–4 лет, но заметно усилились в последние месяцы, что пациентка связывает с повышенными нагрузками на работе.

Пять лет назад было впервые в жизни зафиксировано повышенное АД (160/90 мм рт. ст.), однако антигипертензивную терапию стала принимать лишь в последний год. На фоне валсартана 40 мг/сут АД не поднимается

выше 140/90 мм рт. ст. Пациентка повышенного питания, масса тела 90 кг при росте 165 см. Работает редактором.

При осмотре: по органам и системам без видимых отклонений. В неврологическом статусе: краниальная иннервация интактна. Парезов нет, сухожильные рефлексы живые, S=D, патологических пирамидных знаков нет. Мышечный тонус в норме. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива независимо от закрывания глаз. Походка – без особенностей.

Нейропсихологическое исследование: МоСа – 24 балла, что говорит о наличии когнитивных нарушений. Ведущим когнитивным расстройством является снижение темпа познавательной деятельности и колебания уровня внимания.

Дополнительные методы исследования: общие анализы крови, мочи – без патологии. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание повышение холестерина до 7,0 ммоль/л. При ультразвуковом сканировании магистральных артерий головы – уплощение комплекса интимы-медиа, в области бифуркации левой общей сонной артерии – стеноз до 20% просвета.

MPT головы: умеренный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз.

Лечение: было рекомендовано продолжить антигипертензивную терапию и добавить курантил 75 мг три раза в день. Через 3 мес. на фоне проводимой терапии значительно возросла работоспособность, регрессировали жалобы на общую слабость и трудности концентрации. Повторный МоСа-тест – 27 баллов (нет нарушений).

Комментарий: в представленном случае когнитивные расстройства являются единственным проявлением ХИГМ. Они легкие по выраженности, но существенно снижают качество жизни пациента и работоспособность. Сосудистый характер когнитивных нарушений не вызывает сомнений, так как они носят подкорковый характер (брадифрения, флюктуации) и имеются признаки сосудистой лейкоэнцефалопатии на МРТ. Назначение патогенетической терапии дипиридамолом привело к значительному клиническому улучшению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, актуальность проблемы хронических цереброваскулярных заболеваний не вызывает сомнений. Несмотря на большое число исследований, многие аспекты нуждаются в дальнейшем изучении. В первую очередь требует дальнейшего изучения этиологическая,

патогенетическая и клиническая гетерогенность ХИГМ. Важно подчеркнуть, что ХИГМ не является одним заболеванием. У разных пациентов ХИГМ развивается в результате разных причин и по разным патогенетическим и патофизиологическим механизмам. Различные варианты ХИГМ имеют особенности клиники, морфологии и нейрорадиологической картины. Поэтому важным направлением для будущих исследований должно стать выделение основных патогенетических и клинических вариантов ХИГМ и разработка терапевтических рекомендаций с учетом конкретного патогенетического варианта.

Нуждаются в разработке и обсуждении диагностические критерии ХИГМ. Не вызывает сомнений, что клинические диагностические критерии должны включать наличие когнитивных нарушений специфического для ХИГМ подкоркового подтипа. Необходима дальнейшая разработка с оценкой чувствительности и специфичности клинко-психологических методик постановки дифференциального диагноза ХИГМ и болезни Альцгеймера, ХИГМ и других нейрогерiatricких заболеваний с когнитивными нарушениями. Важным представляется также дальнейшее совершенствование методов нейровизуализации хронической цереброваскулярной патологии с обязательным уточнением клинической значимости тех или иных изменений, полученных при нейровизуализации. Не секрет, что сегодня у практического врача очень часто возникают непреодолимые трудности интерпретации вклада тех или иных изменений, которые выявляются при МРТ головного мозга, в клиническую картину.

Очень важной и нерешенной пока проблемой является коррекция базисной терапии, в том числе мер первичной или вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, при наличии немых инфарктов мозга или кровоизлияний, что очень характерно для пациентов с ХИГМ. Сохраняется необходимость в дальнейшем проведении рандомизированных исследований эффективности патогенетической терапии ХИГМ, в том числе вазотропных и нейрометаболических препаратов. Тем не менее уже сегодня своевременная диагностика ХИГМ, уточнение причины данного синдрома в каждом конкретном случае и проведение обоснованной базисной и патогенетической терапии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов и их родственников, предотвратить развитие сосудистой деменции, снизить риск повторных острых нарушений мозгового кровообращения.



Поступила / Received 17.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.05.2020

Принята в печать / Accepted 13.05.2020

Список литературы

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Оськов Ю.И., Шелепова Е.А. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году*. Часть 4. М.; 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>.
2. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32–37. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37.
3. Замерград М.В., Парфенов В.А., Морозова С.В., Мельников О.А., Антоненко Л.М. Периферические вестибулярные расстройства в амбулаторной практике. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(1):30–33. doi: 10.17116/otorino201782130-33.
4. Замерград М.В. Возрастные аспекты головокружений. *Неврологический журнал*. 2014;19(3):21–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134829>.
5. Lockwood A.H., Salvi R.J., Burkard R.F. Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002;347(12):904–910. doi: 10.1056/NEJMra013395.
6. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006;11(S1):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196529>.
7. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45–50. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9560205>.

8. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):38–42. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
9. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;1(1):74–79. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
10. Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J., Loitfelder M., Weis S., Cavalieri M. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):171–185. doi: 10.1007/s00401-011-0851-x.
11. Smith E.E., O'Donnell M., Dagenais G., Lear S.A., Wielgosz A., Sharma M. et al.; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol.* 2015;77(2):251–261. doi: 10.1002/ana.24320.
12. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21738843>.
13. Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol.* 2016;116(5):2093–2104. doi: 10.1152/jn.00221.2016.
14. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (moca): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
16. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Клиническая геронтология*. 2005;11(9):38–39.
17. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал*. 2006;11(5):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196538>.
18. Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res.* 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
19. Cannata A.P., Alberoni M., Franceschi M., Mariani C. Frontal impairment in subcortical vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13:101–111. doi: 10.1159/000048641.
20. Lemos R., Duro D., Simões M.R., Santana I. The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(7):670–679. doi: 10.1093/arclin/aru031.
21. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(2):58–62. Режим доступа: <https://medi.ru/info/2074>.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135282>.
23. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал*. 2006;11(5):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196533>.
24. Jellinger K.A. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transmission (Vienna)*. 2002;109(5–6):813–836. doi: 10.1007/s007020200068.
25. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: Двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):10–16.
26. Blahak C., Baezner H., Pantoni L., Poggesi A., Chabriet H., Erkinjuntti T. et al.; LADIS Study Group. Deep frontal and periventricular age-related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross-sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):608–613. doi: 10.1136/jnnp.2008.154633.
27. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248133>.
28. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ-сопоставления. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248158>.
29. Nadeau S.E. Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol.* 2007;58(3):142–145. doi: 10.1159/000104714.
30. Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W., Hachinski V.C., Mölsä P.K., Gustafson L. et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997;49(4):1096–1105. doi: 10.1212/wnl.49.4.1096.
31. Saini M., Ikram K., Hilal S., Qiu A., Venketasubramanian N., Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012;43(11):3102–3104. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461.
32. Gupta A., Giambrone A.E., Gialdini G., Finn C., Delgado D., Gutierrez J. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–725. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011889.
33. Vermeer S., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
34. Moulin S., Cordonnier S. Role of cerebral microbleeds for intracerebral haemorrhage and dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0.
35. Brown R.B., Traylor M., Burgess S., Sawcer S., Markus H.S. Do cerebral small vessel disease and multiple sclerosis share common mechanisms of white matter injury? *Stroke*. 2019;50(8):1968–1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023649.
36. Del Brutto O.H., Mera R.M., Del Brutto V.J., Zambrano M., Lama J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *Int J Stroke*. 2015;10(3):372–375. doi: 10.1111/ijs.12417.
37. Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., Massaro J., Seshadri S., D'Agostino R.B., DeCarli C. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study. *Stroke*. 2004;35(8):1857–1861. doi: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85.
38. Düring M., Righart R., Csanadi E., Jouvent E., Hervé D., Chabriet H., Dichgans M. Incident subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79(20):2025–2028. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f39.
39. Düring M., Righart R., Wollenweber F.A., Zietemann V., Gesierich B., Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015;84(16):1685–1692. doi: 10.1212/WNL.0000000000001502.
40. Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. 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(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.0000000000000116.
41. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2020. 136 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf.
42. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Перепелов В.А., Перепелова Е.М. Когнитивные функции, эмоциональный статус и показатели магнитно-резонансной томографии у нелеченных пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;118(8):23–32. doi: 10.17116/jnevro.201811808123.
43. Aday A.W., Beckman J.A. Medical management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2017;59(6):585–590. doi: 10.1016/j.pcad.2017.05.008.
44. Парфёнов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум; 2015. 192 с.
45. Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginye D., Oh A.N. et al. Fenofibrate and dipyrindamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2014;90:36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
46. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginye D., Oh A.N. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyrindamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacological Research*. 2014;87:144–150. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
47. Eisert W.G. Dipyrindamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol.* 2012;47:78–86. doi: 10.1159/000338053.
48. Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyrindamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996;143(1–2):1–13. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5.
49. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;6(7):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
50. Ciaccarelli M., Zerbinati C., Violi F. Dipyrindamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):822–829. doi: 10.2174/1568026615666150220111942.
51. Воробьева О.В. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;3(25):15–18. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/pleiotro-pnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html.
52. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyrindamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(4):449–457. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db.
53. Тянсяня М.М., Домашенко М.А. Применение курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005;(3):8–11. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2005_08.pdf.
54. Тянсяня М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2012;(3):27–30. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.

References

- Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Oskov Yu.I., Shelepova E.A. *Total morbidity of the adult population of Russia in 2017*. Part 4. Moscow; 2018. 13 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.
- Vakhnina N.V., Milovanova O.V. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32–37. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37.
- Zamergrad M.V., Parfenov V.A., Morozova S.V., Melnikov O.A., Antonenko L.M. The peripheral vestibular disorders encountered in the routine outpatient practical work. *Bulletin of Otorhinolaryngology* = *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(1):30–33. (In Russ.) doi: 10.17116/otorinol201782130-33.
- Zamergrad M.V. Age aspects of dizziness. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2014;19(3):21–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22134829>.
- Lockwood A.H., Salvi R.J., Burkard R.F., Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002;347(12):904–910. doi: 10.1056/NEJMr013395.
- Yakhno N.N. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2006;11(51):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196529>.
- Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9560205>.
- Neverovsky D.V., Sluchevskaya S.F., Parfenov V.A. Differential diagnosis of discirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):38–42. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411.
- Vakhnina N. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1):74–79. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79.
- Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J., Loitfelder M., Weis S., Cavalieri M. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*. 2011;122(2):171–185. doi: 10.1007/s00401-011-0851-x.
- Smith E.E., O'Donnell M., Dagenais G., Lear S.A., Wielgosz A., Sharma M. et al. PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77(2):251–261. doi: 10.1002/ana.24320.
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Report 2: Cognitive impairment. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2001;6(3):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21738843>.
- Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol*. 2016;116(5):2093–2104. doi: 10.1152/jn.00221.2016.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment (moca): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. Mild and moderate cognitive impairment in discirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya* = *Clinical gerontology*. 2005;11(9):38–39. (In Russ.)
- Lokshina A.B., Zakharov V.V. Subtle and mild cognitive impairment in patients with cerebrovascular insufficiency. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2006;11(51):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196538>.
- Dichgans M., Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
- Cannata A.P., Alberoni M., Franceschi M., Mariani C. Frontal impairment in subcortical vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:101–111. doi: 10.1159/000048641.
- Lemos R., Duro D., Simões M.R., Santana I. The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(7):670–679. doi: 10.1093/arclin/acu031.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Memory and attention impairments in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(2):58–62. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/2074/>.
- Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;105(2):13–17. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9135282>.
- Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2006;11(51):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9196533>.
- Jellinger K.A. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transmission (Vienna)*. 2002;109(5–6):813–836. doi: 10.1007/s007020200068.
- Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Report 1: Movement disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2001;6(2):10–16. (In Russ.)
- Blahak K., Baezner H., Pantoni L., Poggesi A., Chabriet H., Erkinjuntti T. et al. LADIS Study Group. Deep frontal and periventricular age-related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross-sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):608–613. doi: 10.1136/jnnp.2008.154633.
- Bryzhakhina V.G., Damulin I.V., Yakhno N.N. Gait and equilibrium disorders in discirculatory encephalopathy. Communication 1. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2004;9(2):11–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248133>.
- Damulin I.V., Bryzhakhina V.G., Shashkova E.V., Yakhno N.N. Gait and balance disorders in patients with discirculatory encephalopathy. Part 2. Clinical-neuropsychological and MRI correlations. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *The Neurological Journal*. 2004;9(4):13–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17248158>.
- Nadeau S.E. Gait apraxia: further clues to localization. *Eur Neurol*. 2007;58(3):142–145. doi: 10.1159/000104714.
- Moroney J.T., Bagiella E., Desmond D.W., Hachinski V.C., Mölsä P.K., Gustafson L. et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997;49(4):1096–1105. doi: 10.1212/wnl.49.4.1096.
- Saini M., Ikram K., Hilal S., Qiu A., Venketasubramanian N., Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012;43(11):3102–3104. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461.
- Gupta A., Giambone A.E., Gialdini G., Finn C., Delgado D., Gutierrez J. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(3):719–725. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.01889.
- Vermeer S., Longstreth W.T., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611–619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.
- Moulin S., Cordonnier S. Role of cerebral microbleeds for intracerebral haemorrhage and dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0.
- Brown R.B., Traylor M., Burgess S., Sawcer S., Markus H.S. Do cerebral small vessel disease and multiple sclerosis share common mechanisms of white matter injury? *Stroke*. 2019;50(8):1968–1972. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023649.
- Del Brutto O.H., Mera R.M., Del Brutto V.J., Zambrano M., Lama J. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based study in rural Ecuador (the Atahualpa Project). *Int J Stroke*. 2015;10(3):372–375. doi: 10.1111/ijs.12417.
- Jeerakathil T., Wolf P.A., Beiser A., Massaro J., Seshadri S., D'Agostino R.B., DeCarli C. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham study. *Stroke*. 2004;35(8):1857–1861. doi: 10.1161/01.STR.0000135226.53499.85.
- Duering M., Righart R., Csanadi E., Jouvent E., Hervé D., Chabriet H., Dichgans M. Inherent subcortical infarcts induce focal thinning in connected cortical regions. *Neurology*. 2012;79(20):2025–2028. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182749f59.
- Duering M., Righart R., Wollenweber F.A., Zietemann V., Gesierich B., Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015;84(16):1685–1692. doi: 10.1212/WNL.0000000000001502.
- Smith E.E., Saposnik G., Biessels G.J., Doubal F.N., Fornage M., Gorelick P.B. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. 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(2):e44–e71. doi: 10.1161/STR.000000000000116.
- Russian Cardiology Society. *Arterial hypertension in adults: clinical recommendations*. Moscow; 2020. 136 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf.
- Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Borisova E.V., Perepelov V.A., Perepelova E.M. Cognitive functions, emotional status, MRI measurements in treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated essential arterial hypertension. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):23–32. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201811808123.
- Aday A.W., Beckman J.A. Medical management of asymptomatic carotid artery stenosis. Progress in cardiovascular diseases. 2017;59(6):585–590. doi: 10.1016/j.pcad.2017.05.008.
- Parfyonov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow: Remedium; 2015. 192 p. (In Russ.)
- Balakumar P., Varatharajan R., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginy D., Oh A.N. et al. Fenofibrate and dipyridamole treatments in low-doses either alone or in combination blunted the development of nephropathy in diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2014;90:36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2014.08.008.
- Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R., Raaginy D., Oh A.N. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacological Research*. 2014;87:144–150. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008.
- Eisert W.G. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78–86. doi: 10.1159/000338053.
- Diener H.C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1–2):1–13. doi: 10.1016/s0022-510x(96)00308-5.

49. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
50. Ciacciarelli M., Zerbini C., Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822–829. doi: 10.2174/1568026615666150220111942.
51. Vorobyova O.V. Pleiotropic Effects of Dipyridamole: Clinical Perspectives. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya = Effective pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. 2016;3(25):15–18. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/pleyotropnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html.
52. Chakrabarti S., Blair P., Wu C., Freedman J.E. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(4):449–457. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db.
53. Tanyashyan M.M., Domashenko M.A. Use of curantyl in chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous diseases*. 2005;(3):8–11. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2005_08.pdf.
54. Tanyashyan M.M., Domashenko M.A. Dipiridamol in the complex therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Atmosfera. Nervnye bolezni = Atmosphere. Nervous diseases*. 2012;(3):27–30. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/an_3_2012_27.pdf.

Информация об авторах:

Захаров Владимир Владимирович, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Scopus Author ID: 7402991374

Вахнина Наталья Васильевна, д.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Гоголева Александра Геннадиевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Межмидинова Сусанна Куртаметовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Information about the authors:

Vladimir V. Zakharov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Scopus Author ID: 7402991374; e-mail: zakharovv@yandex.ru

Natalia V. Vakhnina, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: nvakhnina71@mail.ru

Aleksandra G. Gogleva, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: gogleva_alexandra@mail.ru

Susanna K. Mezmidinova, Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: susanna.crimean13@gmail.com