

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73

УДК 616.831

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА: ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Назира А. ЖАРКИНБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан



Жаркинбекова Н.А.

Хроническая ишемия мозга (далее ХИМ) – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Республике Казахстан. По данным МЗ РК общая заболеваемость населения страны по болезням системы кровообращения, зарегистрированным в лечебно-профилактических организациях, за последние 20 лет увеличилась почти в три раза с 1998 по 2017 годы. Согласно мировым публикациям, в среднем уровень заболеваемости ХИМ в мире относительно высок, встречаясь у двух третей лиц старше 65 лет, это также наблюдается у 50% людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25% в возрасте от 45 до 50 лет.

Цель исследования. Обзор по эпидемиологическим данным, факторам риска, причинам возникновения патогенетических механизмов, алгоритмов диагностики и принципы лечения ХИМ.

Материал и методы. Обзор литературы по данным ХИМ был проведен с использованием поисковой системы PubMed в электронных базах Medline с 2009 по 2019 гг.

Результаты и обсуждение. В общей сложности было включено 45 исследовательских работ. В настоящем обзоре рассматриваются эпидемиологические данные, факторы риска, причины возникновения, патогенетические механизмы, алгоритмы диагностики и принципы терапии ХИМ. В этиопатогенезе ХИМ важную роль играют факторы риска в совокупности, называемой сосудистой коморбидностью, являющейся основной причиной летальных исходов. Сосудистая коморбидность характеризуется вовлечением в единый патологический процесс всех факторов риска, формирующих ХИМ, которые приводят к изменению мозгового кровообращения с гипоксией вещества головного мозга и каскадом биохимических изменений, а в последующем к диффузным, многоочаговым изменениям в веществе головного мозга. При коморбидности атеросклеротического процесса при наличии дислипидемии развивается сужение просвета артерий с повышением проницаемости мембран их стенки, с дальнейшим повреждением эндотелия, активации синтеза лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами факторов хемотаксиса, кининов, факторов роста, с накоплением активного кислорода, пероксидации с образованием окислительного стресса. Терапия ХИМ с учетом сосудистой коморбидности, при которой вовлекаются в единый патологический процесс все факторы риска, предусматривает предотвращение полипрагмазии и назначение определенных патогенетических препаратов, направленных на одни и те же звенья патогенеза, ведущие к формированию ХИМ.

Выводы. Наиболее рационально в качестве медикаментозной терапии ХИМ использовать антиоксиданты/антигипоксанты. Наибольшей доказательной базой из антиоксидантов/антигипоксантов, используемых в рутинной практике, является препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, сосудистая коморбидность, этилметилгидроксипиридина сукцинат, Мексидол.

Для цитирования: Жаркинбекова Н.А. Хроническая ишемия мозга: обзор публикаций, патогенетические подходы к терапии // Медицина (Алматы). – 2020. – №3-4 (213-214). – С. 64-73. DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73

Т Ы Ж Ы Р Ы М

СОЗЫЛМАЛЫ МИ ИШЕМИЯСЫ: ЖАРИЯЛАНЫМДАРҒА ШОЛУ, ТЕРАПИЯДАҒЫ ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТӘСІЛДЕР

Назира А. ЖАРҚЫНБЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

"Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы" АҚ, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы

Бас миының созылмалы ишемиясы (бұдан әрі - БМСИ) Қазақстан Республикасында аурудың, өлімнің және мүгедектіктің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің мәліметтері бойынша, емдеу-алдын алу ұйымдарында тіркелген халық арасындағы жалпы бас миының тамырлы аурулары (бұдан әрі - БМТА) соңғы 20 жыл ішінде 1998 жылдан 2017 жылға дейін үш есе өсті. Әлемдік жарияланымдарға сәйкес, орта есеппен алғанда, әлемдегі БМСИ ауруы егде жастағы адамдар арасында салыстырмалы түрде жоғары, 65 жастан асқан адамдардың үштен екісінде кездеседі, бұл 50 жастан 65 жасқа дейінгі адамдардың 50%-ында және 45 жастан 50 жасқа дейінгі 25%-ында байқалады.

Зерттеу мақсаты. БМСИ-ның эпидемиологиялық мәліметтеріне, қауіп факторларына, пай-

Контакты: Жаркинбекова Назира Асановна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии Южно-Казахстанской медицинской академии, главный внештатный невролог УЗ Туркестанской области, г. Шымкент, e-mail: nazirazhar@mail.ru

Contacts: Nazira A Zharkinbekova, Candidate of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of the South Kazakhstan Medical Academy, Chief Freelance Neurologist of the HD Turkestan region, Shymkent, e-mail: nazirazhar@mail.ru

Поступила: 20.04.2020

Рецензенты: Хайбуллин Талгат Нурмаханович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Медицинский университет Семей, г. Семей, e-mail: htn2006@mail.ru

Шашкин Чингиз Сакаевич, кандидат медицинских наук, нейрохирург, председатель Ассоциации Общества двигательных расстройств, г. Алматы, e-mail: chingizshashkin@gmail.com

да болу себептеріне, патогенетикалық механизмдеріне, диагностика алгоритмдеріне және емдеу принциптеріне шолу жасау.

Материал және әдістері. БМСИ мәліметтері бойынша әдебиеттерге шолу 2009 жылдан 2019 жылға дейін Medline электронды базаларында Pubmed іздеу жүйесін қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Жалпы 45 зерттеу жұмысы алынды. Бұл шолуда БСМИ-нің эпидемиологиялық мәліметтері, қауіп факторлары, пайда болу себептері, патогенетикалық механизмдер, диагностикалық алгоритмдер және емдеу принциптері қарастырылады. БМСИ-дің этиопатогенезінде өлімге алып келетін негізгі себеп ретінде тамырлы коморбидтілік деп аталатын қауіп факторлар маңызды роль атқарады. Тамырлы коморбидтілік жалпы патологиялық процеске БМСИ түзетін барлық қауіп факторларының қатысуымен жүзеге асады, бұл мидың қан айналымының бұзылуына алып келетін ми затының гипоксиясымен және биохимиялық өзгерістердің каскадымен, кейіннен ми затының диффузды, көпшақты өзгеруімен жүретін жедел және созылмалы жүрек және бас-ми тамырлары аурулары. Атеросклероз бен дислипидемия коморбидтілігі кезінде артерия тамырының кеңістігі кішірейеді және тамыр қабырғасының өткізгіштігі ұлғаяды, эндотелий зақымдалып, лейкоциттер, тромбоциттер, эндотелиоциттер синтезінің активтенуі, хемотаксис факторлары, кининдер, өсу факторлары, белсенді оттегінің жинақталуы, тотығу стресінің пайда болуымен пероксидация дамиды. Барлық қауіп факторлары бірыңғай патологиялық процеске қатысатын тамырлы коморбидтілікті ескере отырып, БМСИ-ның терапиясы полипрагмазияның алдын алуды және оның қалыптасуына әкелетін патогенездің бірдей буындарына бағытталған белгілі бір патогенетикалық препараттарды тағайындауды қарастырады.

Қорытынды. Гипоксиялық-ишемиялық жағдайларда антиоксиданттық-антигипоксиканттық дәрі-дәрмек қолдану ең ұтымды деп есептеледі. Күнделікті тәжірибеде кеңінен қолданылатын антиоксидант-антигипоксиканттар ішінен анағұрлым дәлелденген базаға Мексидол (этилметилгидроксипирдин сукцинаты) ие.

Негізгі сөздер: мидың созылмалы ишемиясы, ми қан айналымының созылмалы бұзылысы, тамырлы коморбидтілік, этилметилгидроксипирдин сукцинаты, Мексидол.

SUMMARY

CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA: REVIEW OF PUBLISHED WORKS, PATHOGENETIC APPROACHES TO THERAPY

Nazira A ZHARKINBEKOVA, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Republic of Kazakhstan

Chronic cerebral ischemia is one of the leading causes of morbidity, mortality and disability in the Republic of Kazakhstan. According to the data from Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, the overall morbidity of the country's population due to diseases of the circulatory system registered in health care organizations has increased almost three times from 1998 to 2017 over the past 20 years. According to world publications, on average, the incidence of Chronic cerebral ischemia in the world is relatively high among the elderly, occurring in two-thirds of people over 65 years of age. It is also observed in 50% of people aged 50 to 65 years and in 25% of people aged 45 to 50 years.

Purpose. To review of epidemiological data, risk factors, causes, pathogenetic mechanisms, diagnostic algorithms and principles of treatment of Chronic cerebral ischemia.

Material and methods. The literature review on Chronic cerebral ischemia data was conducted using the Pubmed search engine in Medline electronic databases from 2009 to 2019.

Results and discussion. A total of 45 research papers were included. This review examines epidemiological data, risk factors, causes, pathogenetic mechanisms, diagnostic algorithms and principles of therapy for Chronic cerebral ischemia disease. In the etiopathogenesis of Chronic cerebral ischemia, a significant part is played by the combination of risk factors known as vascular comorbidity and being the main cause of deaths. Vascular comorbidity is characterized by the involvement into a single pathological process of all risk factors that form Chronic cerebral ischemia, which lead to a change in cerebral circulation with hypoxia of the brain substance and a cascade of biochemical changes, and subsequently results in diffuse, multi-focal changes in the brain substance. In a case of comorbidity of the atherosclerotic process with dyslipidemia, narrowing of the lumen of the arteries with an increase in the permeability of their wall membranes can be observed, with further damage to the endothelium, activation of synthesis by leukocytes, platelets, endotheliocytes of chemotaxis factors, kinins, growth factors, with the accumulation of active oxygen, peroxidation with the formation of oxidative stress. Chronic cerebral ischemia therapy with vascular comorbidity, in which all risk factors are involved in a single pathological process, provides the prevention of polypragmasia, and the assignment of certain pathogenetic drugs aimed at the same pathogenesis that leads to the formation of Chronic cerebral ischemia.

Conclusion. It is most rational to use an antioxidant/antihypoxant in therapy. Such pathogenetic drugs include antioxidant therapy. Among other antioxidants/antihypoxants used in routine practice, Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) is characterized with the strongest evidence base.

Keyword: chronic brain ischemia, chronic cerebral circulatory insufficiency, vascular comorbidity, ethylmethylhydroxypyridine succinate, Mexidol.

For reference: Zharkinbekova NA. Chronic cerebral ischemia: review of published works, pathogenetic approaches to therapy. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;3-4(213-214):64-73 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73

В структуре сосудистых заболеваний головного мозга существенное место занимает хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Инсульт, как третья ведущая причина смерти, считается основной причиной развития ХИМ с долгосрочной нетрудоспособностью и когнитивными нарушениями. Это требует огромных ресурсов от систем здравоохранения [1]. Частота инсультов сильно варьируется в зависимости от возрастной структуры исследуемого населения. За последние десятилетия ежегодная заболеваемость с поправкой на возраст всех новых случаев инсульта в разных странах значительно изменилась [2, 3]. Например, число случаев инсульта в Великобритании снизилось, а выживаемость после инсульта улучшилась за последние 10 лет [4]. Этому может способствовать улучшение лекарственной терапии на уровне первичного звена, с лучшим контролем факторов риска как до, так и после инсульта. Тем не менее, в это глобальное бремя инсульта идет недооценивание ХИМ, при которой развиваются сосудистая деменция и инвалидность [5]. Распространенность сосудистой деменции вследствие ХИМ варьируется от 2,2% у женщин в возрасте от 70 до 79 лет и 16,3% у мужчин старше 80 лет. У 1/6 пациентов острый инсульт развился на фоне ХИМ с деменцией. Уровень заболеваемости сосудистой деменцией снизился за последние два десятилетия, вероятно, в результате эффективной профилактики инсульта. Факторы риска для сосудистой деменции - это факторы риска инсульта, при этом артериальная гипертензия является ведущим фактором, далее следует атеросклероз, а также злоупотребление алкоголем и болезни сердца являются факторами риска развития сосудистой деменции [6, 7]. Согласно последней эпидемиологической статистике в Китае за 2016 год уровень заболеваемости ХИМ относительно высок среди пожилых людей, встречаясь у двух третей лиц старше 65 лет. Это также наблюдается у 50% людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25% в возрасте от 45 до 50 лет [8].

Хроническая ишемия мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Республике Казахстан (далее РК). По данным Министерства здравоохранения РК общая заболеваемость среди населения Республики Казахстан по болезням системы кровообращения (далее БСК), зарегистрированным в лечебно-профилактических организациях, за последние 20 лет увеличилась почти в три раза - с 5891,3 случая на 100 тысяч человек в 1998 году до 16360,6 в 2017 году. В группу БСК входят следующие заболевания: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемическая болезнь сердца (далее ИБС), острый инфаркт миокарда (далее ОИМ) и цереброваскулярные заболевания (далее ЦВЗ). Рост ЦВЗ за период с 1998 по 2017 гг. отмечался в два раза: с 162,4 до 319,2. Согласно официальной статистике в стране за 20 лет увеличился в три раза рост болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, сахарным диабетом (далее СД), ведущих к развитию ХИМ, что может свидетельствовать об улучшении ранней диагностики (выявляемости) больных с артериальной гипертензией (далее АГ) на уровне первичной медико-санитарной помощи (далее ПМСП), благодаря внедрению скрининговых осмотров взрослого населения, направлен-

ных на раннее выявление и предупреждение БСК. Однако, количество пациентов, перенесших инсульт в Казахстане, к сожалению, не уменьшается. Ежегодный прирост госпитализаций по причине инсульта составляет от 1 до 3% [9]. Как мы знаем, развитию острых нарушений мозгового кровообращения, как правило, предшествуют длительно протекающие, хронические ишемические изменения в головном мозге. В связи с этим увеличение заболеваемости инсультом среди населения РК говорит о том, что, вероятно, работы по профилактике, лечению и диспансеризации на уровне ПМСП не всегда ведутся на должном уровне ввиду ряда разных причин. Это пациенты, прежде всего, амбулаторного звена, поход в поликлинику для них сложен, зачастую им выставляются комплексные диагнозы, где цереброваскулярная патология не учитывается или стоит в разряде осложнений, что затрудняет получение объективных данных [9]. Дефицит кадров неврологов в амбулаторно-поликлинических учреждениях также часто ведет к неправильной трактовке данного диагноза. При этом отмечается тенденция к развитию заболевания в более молодом возрасте. На уровне ПМСП должна быть прежде всего задача раннего выявления ХИМ, так как необходимо предотвратить прогрессирование цереброваскулярной патологии до синдрома деменции и, конечно же, профилактики инсульта.

Цель исследования - обзор по эпидемиологическим данным, факторам риска, причинам возникновения, патогенетическим механизмам, алгоритмов диагностики и принципов лечения хронической ишемии мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обзор литературы по данным хронической ишемии мозга был проведен с использованием поисковой системы PubMed в электронных базах Medline с 2009 по 2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности было включено 45 исследовательских работ. Среди специалистов нет единой точки зрения относительно терминов, описывающих клинические проявления при хронической ишемии мозга. Английский термин *chronic cerebral ischemia* – хроническая ишемия мозга – подразумевает патофизиологическое состояние, которое подтверждается инструментальными методами исследования, но при этом может не являться нозологической формой. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – прогрессирующее многоочаговое диффузное поражение головного мозга, проявляющееся неврологическими нарушениями различной степени выраженности, обусловленными редукцией мозгового кровотока. Этот термин больше всего отражает патогенетическую концепцию, нежели нозологическую. Перед неврологами, врачами общей практики (далее ВОП) и терапевтами очень часто возникает вопрос, как правильно поставить нозологический диагноз, какой термин использовать и на каких критериях основываться при ХИМ [10]. По данным публикаций китайских ученых (Wu C., Liao L., Yan X. et al.), хроническая недостаточность мозгового кровообращения (далее ХНМК) не может быть самостоятельным заболеванием, скорее всего, это состояние длительной недостаточности мозгового кровотока, вызванное различными причинами, и приводит к

развитию или рецидиву ишемического инсульта, сосудистых когнитивных нарушений и развитию сосудистой деменции, приводящим к инвалидности и смертности во всем мире [8]. Приведем примеры, где кратко обсуждаются некоторые направления исследований при ХИМ в мире. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения первоначально была предложена японскими учеными в 1990-х годах и относится к состоянию сниженного мозгового кровотока ниже физиологически необходимого объема, приводящего к дисфункциям головного мозга и продолжающегося в течение не менее 2 месяцев. ХНМК может быть вторичным по отношению к различным этиологиям с преобладанием атеросклероза (далее АС) [11-15].

Клинические исследования показали, что симптомы ХНМК, такие как головокружение и головная боль, на самом деле обратимы после улучшения мозгового кровообращения [14-17]. Напротив, постоянное снижение мозгового кровотока, если не проводить лечение, может вызвать инсульт, транзиторную ишемическую атаку, сосудистые когнитивные нарушения или даже деменцию [12-15]. Следовательно, выявление этого состояния с последующей быстрой и эффективной терапией чрезвычайно важно.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х) хронические формы ЦВБ изложены в главе «Патология органов кровообращения» в разделе «I67. Другие цереброваскулярные болезни». В соответствии с МКБ-Х распространенный в нашей стране термин «дисциркуляторная энцефалопатия» является неправомерным, хотя он широко применяется в неврологической практике.

I65. Закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту

I66. Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга

I67.0. Расслоение мозговых артерий без разрыва

I67.1. Аневризма мозга без разрыва

I67.2. Церебральный атеросклероз

I67.3. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)

I67.4. Гипертензивная энцефалопатия

I67.5. Болезнь Мойя-Мойя

I67.6. Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы

I67.7. Церебральный артериит, не классифицированный в других рубриках

I67.8. Др. уточненные поражения сосудов мозга (*хроническая ишемия мозга*)

I69. Последствия цереброваскулярных болезней.

Хроническая ишемия мозга представлена в МКБ-Х под кодом - I67.8 [3, 4]. Это не единственная форма хронической формы цереброваскулярной патологии, есть и другие нозологии – это I65, I66, где стеноз прецеребральных и церебральных артерий, не приводящих к инфаркту, но редуцирующих кровотоки, и целый ряд событий, определенных форм приводят к недостаточности мозгового кровообращения.

В будущем (январь 2022 г.) должна выйти новая классификация МКБ-XI, которая претерпевает значительные изменения в области неврологии: все сосудистые заболевания головного мозга включены в рубрику Класс 8. Нервные болезни.

8B00 Внутричерепное кровоизлияние (геморрагический инсульт и иные состояния)

Церебральная ишемия

8B10 Транзиторная ишемическая атака

8B11 Церебральный ишемический инсульт

8B21 Асимптомный стеноз интракраниальной или экстракраниальной артерии

8B23 Цереброваскулярное заболевание без острого церебрального симптома

8B23.Z Цереброваскулярное заболевание без острого церебрального симптома, неуточненное

8B24 Определенные заболевания головного мозга

8B25 Цереброваскулярные заболевания головного мозга

8B26 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия

8B27 Последствия цереброваскулярных заболеваний.

В новой классификации термина ХИМ нет, но есть другие нозологические формы, которые отражают ХИМ, – это Цереброваскулярное заболевание без острого церебрального симптома, Цереброваскулярное заболевание без острого церебрального симптома, неуточненное, Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Проект классификации МКБ XI в настоящее время в работе, в процессе дискуссий и обсуждений [18]. На сегодняшний день пока придется работать до нового пересмотра, с МКБ X, в частности термином ХИМ.

По данным публикаций китайских исследователей, необходимо основываться на вовлечении церебральной артериальной системы, классификация ХНМК разделяют на 2 подтипа: ХНМК передней циркуляции и ХНМК задней циркуляции [19, 20, 21]. Существует несколько различий в представлении симптомов, клинической оценке и диагностическом тестировании между ними.

В этиологии ХИМ основными причинами являются АС, АГ. По мировым публикациям, было предложено множество факторов снижения кровотока. Основные этиологические причины можно обобщить следующим образом: цереброваскулярные патологические изменения, в основном включающие сосудистый спазм, стеноз или окклюзию в системе позвоночной или сонной артерий [16, 17, 22], вторичные по отношению к множественным факторам, таким как АС, васкулитная болезнь, болезнь Мойя-Мойя и артериовенозная мальформация; сердечно-сосудистые факторы, такие как хроническая гипертензия или гипотония, а также гипоперфузия головного мозга, вызванная сердечной недостаточностью и аритмией; системные заболевания, такие как синдром обструктивного апноэ-гипноэ, хроническое обструктивное нарушение вентиляции легких, анемия, аномальный состав крови, хроническое отравление угарным газом, диабет, курение и ожирение, заболевания крови, нарушения сердечного ритма, аномалии сосудов, наследственные ангиопатии, венозная патология, компрессия сосудов, церебральный амилоидоз, СД, васкулиты рассматриваются как дополнительные причины, отягощающие течение хронической недостаточности мозгового кровообращения. Но проблема ХИМ состоит также в ее коморбидности, то есть, в совокупности всех факторов риска, формирующих ХИМ. В связи с этим появилось понятие - сосудистая коморбидность, являющаяся основной причиной летальных исходов. В 90% случаев это острые и

хронические кардио- и цереброваскулярные заболевания. Сосудистая коморбидность ведет к поражению внутренних органов, полиорганной недостаточности. Прогрессирование ЦВЗ, сердечно-сосудистых заболеваний (далее ССЗ), хронической болезни почек и желудочно-кишечного тракта (далее ЖКТ) осуществляется по единому механизму активации нейроиммуноэндокринной системы [10]. По данным публикаций китайских исследователей, первичной этиологией ХНМК у пожилых людей является атеросклеротический стеноз, особенно внутричерепной стеноз, распространенность которого значительно выше, чем при экстракраниальном стенозе (37,5% только для окклюзионной болезни внутричерепной артерии и 4,9% только для экстракраниальной сонной артерии). По разным оценкам, 33-50% инсульта, и более 50% ТИА в китайской популяции были вызваны внутричерепным атеросклерозом. Кроме того, частота рецидивов инсульта у этих пациентов достигает 25-30% в течение 2 лет после первого эпизода инсульта [23, 24].

Основным патогенетическим моментом ХИМ является редукция мозгового кровотока. Мозг снабжается крупными поверхностными пияльными артериями, идущими из двух артериальных бассейнов (сонной и позвоночной) и мелкими пенетрирующими артериолами, которые внедряются глубоко во внутрь головного мозга, слепо заканчиваясь в мозговой ткани, обеспечивают кровоснабжение глубоких структур головного мозга. При поражении мелких пенетрирующих сосудов возникают явления ишемии на фоне отсутствия коллатерального кровоснабжения, вследствие их стеноза или ареактивности, характеризующихся дисфункцией эндотелия и приводящих к диффузному поражению белого вещества. Поражение крупных церебральных сосудов, основной причиной которого является АС, приводит к развитию более обширных (территориальных) корковых или подкорковых инфарктов и чаще бывает причиной инсультов, чем безинсультной дисциркуляторной энцефалопатии. Таким образом, в развитии ХИМ существует как патология крупных сосудов (макроангиопатия), так и проблемы малых сосудов (микроангиопатия). В связи с этим вся диагностическая концепция должна быть направлена на выявление церебральной ангиопатии. При многочисленных анатомо-морфологических сосудистых изменениях, таких как стенозирование, облитерация, надрыв и разрыв стенки, пассивное расширение, изменения микроциркуляторного русла, преобладание процессов загустевания и фиброзов микрососудов и т.д. - все это приводит к снижению дебита мозгового кровотока (с нормы 55 до 45-30 мл/100 г/мин) [25-30], ведущему к церебральной гипоксии и ишемии нейронов головного мозга.

К церебральной микроангиопатии относят следующие нозологии: спорадическую неамилоидную микроангиопатию (гипертоническую), спорадическую и наследственную амилоидную ангиопатию, церебральную наследственную или врожденную болезнь малых сосудов (церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией CADASIL, церебральная аутосомно-рецессивная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена COL4A1 и др.), воспалительную и иммуноопосредованную болезни малых

сосудов (васкулиты, инфекции), венозный коллагеноз и др. варианты. Одной из основных форм церебральной ангиопатии является гипертоническая церебральная микроангиопатия (ЦМА). Она характеризуется поражением пенетрирующих артериол, диаметр которых составляет от 40 до 900 микрон. Также характеризуется снижением эластичности сосудистой стенки, нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, эндотелиальной дисфункцией с повреждением гематоэнцефалического барьера, развитием асептического нейровоспалительного процесса. Эти патологические изменения приводят к двум различным патофизиологическим изменениям: ишемии головного мозга в областях, снабжаемых пораженными артериями, где возникают глубокие мелкие инфаркты, чаще всего с участием базальных ганглиев и церебрального белого вещества, и второе, это повышение содержания жидкости, вызывающее отек с последующим развитием глиоза в трактах белого вещества. Изменения в адвентиции влияющие на другие вещества в матриксе сосудов и приводят к мозговому барьеру в этих мелких сосудах с развитием хронического глиоза и атрофии белого вещества головного мозга. На поздних стадиях гипертонической церебральной микроангиопатии развиваются микротромбозы и формируются церебральные лакунарные инфаркты, развитию которых способствует отсутствие коллатералей у измененных паренхиматозных артериол, размер которых не превышает от 1,5 до 2,0 мм. Эти микроинфаркты не имеют клинико-диагностического значения, и только при совокупности этих очагов формируется мультиинфарктное состояние [31-34].

Основными клиническими проявлениями хронической ишемии мозга являются когнитивные нарушения, полиформные двигательные расстройства, эмоциональные нарушения. Клинические особенности ХИМ - прогрессирующее течение, стадийность, синдромальность. Следует отметить обратную зависимость между наличием жалоб, особенно отражающих способность к познавательной деятельности (внимание, память), и степенью выраженности ХИМ: чем больше страдают когнитивные функции, тем меньше жалоб. Таким образом, субъективные проявления в виде жалоб не могут отражать ни тяжесть, ни характер процесса. Ядром клинической картины ХИМ в настоящее время признаны когнитивные нарушения, выявляемые уже в I стадии и прогрессивно нарастающие к III стадии [35]. У пациентов, перенесших инсульт может развиваться деменция, которая может охватывать все виды когнитивных функций. Состояния когнитивной дисфункции до инсульта указываются под "зонтиком" прединсультной деменции, которая может повлечь за собой сосудистые изменения, а также скрытые нейродегенеративные процессы. Факторы риска когнитивных нарушений и деменции после инсульта являются многофакторными, включая пожилой возраст, семейный анамнез, генетические варианты, низкий образовательный статус, сопутствующие заболевания сосудов, предшествующий преходящий ишемический приступ или рецидивирующий инсульт и депрессивные заболевания. Микроинфаркт, микрососудистые изменения, связанные с повреждением гематоэнцефалического барьера, очаговая атрофия нейронов и низкий уровень сопутствующей нейродегенеративной патологии являются ключевыми субстратами деменции после инсульта. Выяснение механиз-

мов деменции после инсульта позволит разработать эффективную стратегию для облегчения симптомов и профилактики. Контроль факторов риска сосудистых заболеваний необходим для снижения бремени когнитивной дисфункции после инсульта [36, 37, 38].

На первой стадии могут быть - общемозговые симптомы, астенический синдром, тревожно-депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, микроочаговые неврологические симптомы;

На второй - общемозговые симптомы, когнитивные нарушения, очаговые неврологические симптомы, соответствующие различным отделам сосудистой системы;

На третьей стадии наблюдается нарастание неврологической симптоматики: когнитивные нарушения, пирамидный синдром, вестибуло-мозжечковый, псевдобульбарный и экстрапирамидный синдромы, сосудистая деменция.

Установлен в процессе работы алгоритм диагностики с патологией магистральных артерий головы и шеи: ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов с функциональными пробами, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (T1, T2, DWI, FLAIR) и компьютерная ангиография (КТ-; МРТ-ангиография). Эти обследования могут выявить атеросклеротические, стенозирующие изменения сосудов, аневризматические поражения, тромбозы вен. При обследовании микроангиопатии, где размеры сосудов составляют от 40 до 200 микрон, можно ограничиться одним методом исследования - МРТ в режиме T2 градиентного эхо, где глубинные диффузно-морфологические изменения структур головного мозга могут быть выявлены [39-42].

Рациональная терапия ХИМ или церебральной микро- и макроангиопатии должна основываться на определенных критериях, включающих понятия этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения. Терапия должна прежде всего базироваться на этиотропном методе лечения. В этиотропную терапию входят лечение АГ, СД, АС, воздействие на факторы риска ССЗ. Необходимо своевременно провести данное лечение для предотвращения прогрессивного развития ХИМ, оценивать, имеется ли эффективность от сочетанной, мультидисциплинарной терапии.

Патогенетическая терапия связана с улучшением гемоперфузии тканевого и клеточного метаболизма, а симптоматическая терапия необходима для коррекции деменции, депрессии и др. неврологических синдромов. Последовательность и длительность назначений лекарственных препаратов обусловлены направленностью терапии. Этиотропное лечение является пожизненным по мере выявления факторов, в то время как патогенетический и симптоматический методы терапии являются курсовыми, такое понимание обеспечивает уход от полипрагмазии.

Все принципы лечения цереброваскулярной болезни имеют одинаковую структуру, которые необходимо претворять при терапии пациентов. Это такие, как изменение образа жизни, контроль факторов риска ЦВБ, патогенетическая направленность, оптимизация, комплексность подбора, своевременность назначения у лиц молодого возраста (69% характерна коморбидности до 49 лет), выбор препаратов с мультимодальными эффектами, учет парадоксальных реакций у лиц пожилого возраста, титрование дозы, курсовой принцип лечения нейропротекторами.

Улучшение гемоперфузии с целью оптимизации тканевого и клеточного метаболизма – это патогенетический подход к терапии. При длительной артериальной гипертензии развиваются процессы микро- и макроангиопатии. При длительной АГ стенки церебральных артериол утолщаются («жесткость» стенок), кровоток в них приобретает «пульсирующий» характер. Поэтому при микроангиопатии развиваются следующие изменения: короткие прямые пенетрирующие артериолы начинают испытывать гемодинамическую нагрузку, возникает ослабление контактов между эндотелиальными клетками, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (далее ГЭБ) и проникновение компонентов крови в сосудистую стенку с переходом в сосудистое воспаление. В то же время при макроангиопатии происходят дестабилизация атеросклеротических бляшек и возникновение эмболов, истончение сосудистой стенки и формирование аневризм [10]. Основные механизмы влияния АГ на развитие ангиопатий реализуются путем патологической деятельности через сосудистую стенку, где развиваются измененные процессы с образованием окислительного стресса, где активные формы кислорода (далее АФК) и азота с условием дефицита кислорода приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистому воспалению. Если пациент страдает помимо АГ еще и СД, то переход при гипергликемии на неферментативное гликозилирование, полиоловый путь и на накопление конечных продуктов гликолиза сопровождается также процессом окислительного стресса, что играет ключевую роль в патогенезе ХИМ. При коморбидности атеросклеротического процесса при наличии дислипидемии развивается сужение просвета артерий с повышением проницаемости мембран их стенки, с дальнейшим повреждением эндотелия, активацией синтеза лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами факторов хемотаксиса, кининов, факторов роста, с накоплением активного кислорода, перекисидации с образованием окислительного стресса. Таким образом, терапия при состоянии сосудистой коморбидности, где происходит вовлечение в единый патологический процесс всех факторов риска, предусматривает предотвращение полипрагмазии и назначение определенных патогенетических препаратов, направленных на одни и те же звенья патогенеза, ведущие к формированию ХИМ. К патогенетическим препаратам относятся антиоксиданты, мишенью которой является окислительный стресс, нарушающий баланс между продуктами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Общие структурные требования к соединениям, претендующим на роль эффективных антиоксидантов, это прежде всего - наличие функциональных заместителей, легко акцептирующих радикальные группы (или свободный электрон), возможность делокализации заряда на молекуле антиоксиданта с образованием стабильного, малореакционноспособного продукта. Самое существенное преимущество антиоксидантов – это способность свободно проникать внутрь клетки и митохондрий. Наиболее рационально при гипоксически-ишемических процессах использовать антиоксидант. Но всё же идеального антиоксиданта для проведения антиоксидантной терапии, блокирующего все пути генерации АФК и способного обрывать все виды реакций перекисного окисления липидов (далее ПОЛ), не существует [43].

Одним из таких антиоксидантов/антигопоксантов является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Препарат воздействует на такие важнейшие факторы патогенеза ишемии мозга, как гипоксия, оксидантный стресс, атеросклероз и хроническое воспаление. Мексидол, кроме мощного антиоксидантного действия, обладает отчетливым противогопоксическим эффектом [44, 45]. Противогопоксическое действие Мексидола связано с входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Велика значимость этой янтарной кислоты в цикле Кребса, обеспечивающая в условиях гипоксии увеличение содержания аденозинтрифосфата (далее АТФ) и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран при усилении компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов. Иными словами, в дыхательную цепь поставляются энергетические субстраты (в данном случае – сукцинат), которые выполняют роль срочного адаптационного механизма при гипоксии с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий и активацией компенсаторных метаболических потоков [44, 45]. Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), локализованный в митохондриях, начинается с лимонной кислоты (цитрат) и заканчивается образованием щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетата). К субстратам цикла относятся трикарбоновые кислоты: лимонная, цис-аконитовая, изолимонная, щавелевоянтарная (оксалосукцинат) и дикарбоновые кислоты – 2-кетоглутаровая, янтарная, фумаровая, яблочная и щавелевоуксусная. Янтарная кислота (сукцинат) занимает в цикле Кребса особое положение. Известно, что при гипоксии происходит торможение окисления всех субстратов цикла Кребса, кроме сукцината [43], и именно поэтому система окисления сукцината имеет метаболические и кинетические преимущества.

Мексидол оказывает отчетливый лечебный эффект при ишемии мозга, возникающей при нарушении системной гемодинамики, изменениях в сосудах, приводящих к метаболическим реакциям, когда в зоне ишемии увеличивается концентрация субстратов ПОЛ и возрастает генерация активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты (стимуляторы ПОЛ), а также снижается активность антиоксидантных ферментов. Если не проводить лечение и не устранить избыток активных форм кислорода, генерируемых при ишемии, происходит активация каскада реакций, вызывающих хаотическую (некроз) или программируемую (апоптоз) гибель клетки. При гипоксии сукцинат является единственным субстратом цикла Кребса, окисление которого ускоряется, и «сукцинат становится воистину монопо-

листом дыхательной цепи». Согласно результатам последнего исследования д.м.н., профессора Чукановой Е.И. с соавт. по изучению эффективности и безопасности препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга отмечено достоверное улучшение оценки когнитивных функций по шкале MoCA (+3,3 балла), улучшение двигательной активности по шкале Тинетти (+49%) и улучшение эмоционального фона по шкале HADS (-38% по шкале тревоги и -29% по шкале депрессии), отмечен достоверный регресс субъективных неврологических симптомов и астенических симптомов по шкале MFI-20 (-32%), а также зафиксирован высокий профиль безопасности последовательной длительной терапии препаратом. Поэтому с учетом патогенеза повреждений головного мозга при ХИМ и практически постоянной необходимости коррекции ишемическо-гипоксических клеточных нарушений рекомендуется проведение регулярных курсов препаратом Мексидол в дозе 500 мг/сут внутривенно или внутримышечно в течение 2 недель с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 месяцев, курсы по 2-3 раза в год [44, 45].

ВЫВОДЫ

В многообразии этиологических факторов, вызывающих формирование и прогрессирование ХИМ, входит понятие сосудистой коморбидности, которая является основной причиной летальных исходов. Терапия при сосудистой коморбидности предусматривает предотвращение полипрагмазии и назначение определенных патогенетических препаратов, направленных на основные звенья патогенеза ХИМ. К патогенетическим препаратам относится антиоксидантная/антигопоксантная терапия. Мексидол – мультимодальный нейрцитопротектор с широким спектром клинических эффектов, оптимальный препарат в лечении пациентов с ХИМ. Это должны понимать и принимать врачи разных специальностей, так как для эффективной коррекции нарушений при ХИМ необходимы знания не только механизмов фармакологического действия тех или иных препаратов, но и патогенетические звенья заболевания, а также индивидуальный подход к пациенту.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Статья опубликована при поддержке Представительства ООО "Векторфарм" в Республике Казахстан.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Rothwell P.M., Algra A., Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke // *Lancet*. – 2011. - Vol. 377 (9778). – P. 1681–1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60516-3
- 2 Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L., Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56

REFERENCES

- 1 Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet*. 2011;377 (9778):1681–1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60516-3
- 2 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56

- population-based studies: a systematic review // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8 (4). – P. 355–369. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
- 3 Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Mensah G.A., Connor M. et al., Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet Glob Health.* – 2013. – Vol.1 (5). – P. e259–281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5
- 4 Lee S., Shafe A.C., Cowie M.R. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999–2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database // *BMJ Open.* – 2011 Jan.1. – Vol. 1 (2). – P. e000269. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000269
- 5 Raj N. Kalaria, Rufus Akinyemi, Masafumi Ihara. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia // *Biochim Biophys Acta.* – 2016 May. – Vol. 1862 (5). – P. 915–925. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.01.015
- 6 Gregoire S.M., Smith K., Jager H.R., Benjamin M., Kallis C., Brown M.M., Cipolotti L., Werring D.J. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 430-5. DOI: 10.1159/000336237
- 7 Yoon C.W., Shin J.S., Kim H.J., Cho H., et al. Cognitive deficits of pure subcortical vascular dementia vs. Alzheimer disease: PiB-PET-based study // *Neurology.* – 2013 Feb 5. – Vol. 80 (6). – P. 569-73. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182815485
- 8 Da Zhou, Ran Meng, Si-Jie Li, Jing-Yuan Ya et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency // *CNS Neurosci Ther.* – 2018 Jan. – Vol. 24 (1). – P. 5–17. DOI: 10.1111/cns.12780
- 9 Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // *Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана».* – 2019. – № 2(50).
- 10 Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* – 2016 – Т.116, № 1. – С. 104- 112
11. Wu C., Liao L., Yan X. et al. Effects of Yangxue Qingnao Granules on chronic cerebral circulation insufficiency: a randomized, double-blind, double-dummy, controlled multicentre trial // *Psychogeriatrics.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 29-34. DOI: 10.1111 / j.1479-8301.2012.00423.x
- 12 Safouris A., Hambye A.S., Sculier C., et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: a potentially reversible cause of cognitive impairment // *J Alzheimers Dis.* – 2015. – Vol. 43 (1). – P. 23-27. DOI: 10.3233 / JAD-141203
- 13 Wang Y., Zhao X., Liu L., et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (3). – P. 663-669. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.113.003508
- 14 Calabrese V., Giordano J., Signorile A. et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection // *J Neurosci Res.* – 2016. – Vol. 94 (12). – P. 1588-1603. DOI: 10.1002/jnr.23925
- 15 Kovacic J.C., Castellano J.M., Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease // *Ann NY Acad Sci.* – 2012. – Vol. 1254 (1). – P. 99–105. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x.
- 16 Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., De Carli C. et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42 (9). – P. 2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- 17 Kalaria R.N., Mukaetova-Ladinska E.B. Delirium, dementia population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355–369. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
- 3 Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, et al., Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010); GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(5):e259–281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5
- 4 Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality and cardiovascular risk management 1999–2008: time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2011 Jan;1(2):e000269. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000269
- 5 Raj N Kalaria, Rufus Akinyemi, Masafumi Ihara. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016May;1862(5):915–925. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.01.015
- 6 Gregoire SM, Smith K, Jager HR, Benjamin M, Kallis C, Brown MM, Cipolotti L, Werring DJ. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33(5):430-5. DOI: 10.1159/000336237
- 7 Yoon CW, Shin JS, Kim HJ, Cho H, et al. Cognitive deficits of pure subcortical vascular dementia vs. Alzheimer disease: PiB-PET-based study. *Neurology.* 2013 Feb;80(6): 569-73. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182815485
- 8 Da Zhou, Ran Meng, Si-Jie Li, Jing-Yuan Ya, et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Jan;24(1):5–17. DOI: 10.1111/cns.12780
- 9 Akhmetzhanova ZB, Medukhanova SG, Zhumabaeva GK, Adilbekov E. Stroke in Kazakhstan. *Zhurnal «Neirokhirurgii i neurologiia Kazakhstana» = Journal of Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2019;2(50) (In Russ.)
- 10 Solovieva EYu, Farrakhova KI, Karneev AN, Chipova DT. The role of phospholipids in ischemic brain injury. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov.* 2016;116(1):104-112 (In Russ.)
- 11 Wu C, Liao L, Yan X, et al. Effects of Yangxue Qingnao Granules on chronic cerebral circulation insufficiency: a randomized, double-blind, double-dummy, controlled multicentre trial. *Psychogeriatrics.* 2013;13(1):29-34. DOI: 10.1111/j.1479-8301.2012.00423.x
- 12 Safouris A, Hambye AS, Sculier C, et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: a potentially reversible cause of cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2015;43 (1):23-27. DOI: 10.3233 / JAD-141203
- 13 Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke.* 2014;45 (3):663-669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003508
- 14 Calabrese V, Giordano J, Signorile A, et al. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection. *J Neurosci Res.* 2016;94(12):1588-1603. DOI: 10.1002/jnr.23925
- 15 Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1254 (1): 99–105. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x
- 16 Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, De Carli C, et al. and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
- 17 Kalaria RN, Mukaetova-Ladinska EB. Delirium, dementia and senility. *Brain.* 2012 Sep;135 (Pt 9):2582-4. DOI: 10.1093/brain/aw235
- 18 ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version, 04.2019 r. World Health Organization. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

- and senility // *Brain*. - 2012 Sep. - Vol. 135 (Pt 9). - P. 2582-4. DOI: 10.1093/brain/aw5235
- 18 ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version, 04.2019 r. World Health Organization. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
- 19 Tao W-D., Liu M., Fisher M. et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? // *Stroke*. - 2012. - Vol. 43 (8). - P. 2060-2065. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.652420
- 20 Roth W., Morgello S., Goldman J. et al. Histopathological differences between the anterior and posterior brain arteries as a function of aging // *Stroke*. - 2017. - Vol. 48 (3). - P. 638-644. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015630
- 21 Nouh A., Remke J., Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management // *Front Neurol*. - 2014. - N. 5. - P. 30. DOI: 10.3389/fneur.2014.00030.
- 22 Vagal A.S., Leach J.L., Fernandez-Ulloa M., Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia // *AJNR Am J Neuroradiol*. - 2009. - Vol. 30 (5). - P. 876-84. DOI: 10.3174/ajnr.A1538
- 23 Liu L., Wong K.S., Leng X. et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE // *Neurology*. - 2015. - Vol. 85 (13). - P.1154-1162. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001972
- 24 Gorelick P., Wong K.S., Liu L. Epidemiology // *Front Neurol Neurosci*. - 2016. - Vol. 40. - P. 34-46. DOI: 10.1159/000448272
- 25 Henry-Feugeas M.C., Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins // *Curr Aging Sci*. - 2012. - Vol. 5 (2). - P. 157-167. DOI: 10.2174/1874609811205020157
- 26 Black S., Gao F., Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment // *Stroke*. - 2009 Mar. - Vol. 40 (3 Suppl). - P. S48-52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537704
- 27 Zhou M., Mao L., Wang Y., Wang Q., Yang Z., Li S., Li L. Morphologic changes of cerebral veins in hypertensive rats: venous collagenosis is associated with hypertension // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. - 2015. - Vol. 24 (3). - P. 530-6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.038
- 28 Jellinger K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment - a critical update // *Front Aging Neurosci*. - 2013. - N 5. - P. 17. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00017.
- 29 Ross O.A., Soto-Ortolaza A.I., Heckman M.G., Verbeeck C. et al. NOTCH3 variants and risk of ischemic stroke // *PLoS One*. - 2013 Sep 23. - Vol. 8(9). - P. e75035. DOI: 10.1371/journal.pone.0075035
- 30 Faraci F.M. Protecting against vascular disease in brain // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. - 2011 May. - Vol. 300 (5). - P. H1566-82. DOI: 10.1152/ajpheart.01310.2010
- 31 Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Boussier M.G. CADASIL // *Lancet Neurol*. - 2009 Jul. - Vol. 8 (7). - P. 643-53. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
- 32 Caplan L.R., Arenillas J., Cramer C., Joutel A., Lo E.H., Meschia J. et al. Stroke-related translational research // *Arch Neurol*. - 2011 Sep. - Vol. 68 (9). - P. 1110-23. DOI: 10.1001/archneurol.2011.99
- 33 Lanfranconi S., Markus H.S. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessels disease: a systematic review // *Stroke*. - 2010 Aug. - Vol. 41 (8). - P. e513-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581918
34. Louis R. Caplan. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology // *J Stroke*. - 2015 Jan. - Vol. 17 (1). - P. 2-6. DOI: 10.5853/jos.2015.17.1.2
- 35 Philip B Gorelick, David Nyenhuis. Understanding and treating vascular cognitive impairment // *Continuum (Minneapolis)*. - 2013 Apr. - Vol. 19 (2 Dementia). - P. 425-37. DOI: 10.1212/01.CON.0000429174.29601.de
- 36 Middleton L.E., Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia // *Arch Neurol*. - 2009 Oct. - Vol. 66 (10). - P. 1210-1215. DOI: 10.1001/archneurol.2009.201
- 19 Tao W-D, Liu M, Fisher M, et al. Posterior versus anterior circulation infarction: how different are the neurological deficits? *Stroke*. 2012;43(8):2060-2065. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.652420
- 20 Roth W, Morgello S, Goldman J, et al. Histopathological differences between the anterior and posterior brain arteries as a function of aging. *Stroke*. 2017;48(3):638-644. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015630
- 21 Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*. 2014;5:30. DOI: 10.3389/fneur.2014.00030
- 22 Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(5): 876-84. DOI: 10.3174/ajnr.A1538
- 23 Liu L, Wong KS, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: subgroup analysis of CHANCE. *Neurology*. 2015;85(13):1154-1162. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001972
- 24 Gorelick P, Wong KS, Liu L. Epidemiology. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:34-46. DOI: 10.1159/000448272
- 25 Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5(2):157-167. DOI: 10.2174/1874609811205020157
- 26 Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009 Mar;40(3):S48-52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537704
- 27 Zhou M, Mao L, Wang Y, Wang Q, Yang Z, Li S, Li L. Morphologic changes of cerebral veins in hypertensive rats: venous collagenosis is associated with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(3):530-6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.038
- 28 Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment - a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00017.
- 29 Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Verbeeck C, et al. NOTCH3 variants and risk of ischemic stroke. *PLoS One*. 2013 Sep 23;8(9):e75035. DOI: 10.1371/journal.pone.0075035
- 30 Faraci FM. Protecting against vascular disease in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 May;300(5):H1566-82. DOI: 10.1152/ajpheart.01310.2010
- 31 Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. CADASIL. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):643-53. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
- 32 Caplan LR, Arenillas J, Cramer C, Joutel A, Lo EH, Meschia J, et al. Stroke-related translational research. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1110-23. DOI: 10.1001/archneurol.2011.99
- 33 Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessels disease: a systematic review. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):e513-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581918
- 34 Louis R Caplan. Lacunar Infarction and Small Vessel Disease: Pathology and Pathophysiology. *J Stroke*. 2015 Jan;17(1):2-6. DOI: 10.5853/jos.2015.17.1.2
- 35 Philip B Gorelick, David Nyenhuis. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Apr;19(2 Dementia):425-37. DOI: 10.1212/01.CON.0000429174.29601.de
- 36 Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009 Oct;66(10):1210-1215. DOI: 10.1001/archneurol.2009.201
- 37 Kapasi A, Schneider JA. Vascular contributions to cognitive impairment, clinical Alzheimer's disease, and dementia in older persons. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5): 878-86. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.12.023
- 38 Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L. Post-stroke dementia and cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2012;30:65-9. DOI: 10.1159/000333412
- 39 Philip B Gorelick, Scott E Counts, David Nyenhuis. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):860-868. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.12.015

37 Kapasi A., Schneider J.A. Vascular contributions to cognitive impairment, clinical Alzheimer's disease, and dementia in older persons // *Biochim Biophys Acta*. - 2016 May. - Vol. 1862 (5). - P. 878-86. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.023

38 Pasi M., Poggesi A., Salvadori E., Pantoni L. Post-stroke dementia and cognitive impairment // *Front Neurol Neurosci*. - 2012. - N 30. - P. 65-9. DOI: 10.1159/000333412

39 Philip B. Gorelick, Scott E. Counts, David Nyenhuis. Vascular cognitive impairment and dementia // *Biochim Biophys Acta*. - 2016 May. - Vol. 1862 (5). - P. 860-868. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.015

40 May Nour, David S. Liebeskind. Imaging of cerebral ischemia: from acute stroke to chronic disorders // *Neurol Clin*. - 2014 Feb. - Vol. 32 (1). - P. 193-209. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.07.005

41 Campbell B. CV, Christensen S., Butcher K.S. et al. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41 (1). - P. 82-88. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562116

42 Lee S-H, Kim B.J., Ryu W-S. et al. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study // *Neurology*. - 2010 May 11. - Vol. 74 (19). - P. 1502-10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd425

43 Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. - 2016. - Т. 14, № 1. - С. 63-70. DOI: 10.17816/RCF14163-70

44 Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2016. - Т. 15, № (2). - С. 69-78. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78

45 Бакулин И.С., Танамян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции // *Нервные болезни*. - 2018. - №2. - С. 3-10. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12016

40 May Nour, David S. Liebeskind. Imaging of cerebral ischemia: from acute stroke to chronic disorders. *Neurol Clin*. 2014 Feb;32(1):193-209. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.07.005

41 Campbell B CV, Christensen S, Butcher KS, et al. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(1):82-88. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562116

42 Lee S-H, Kim BJ, Ryu W-S, et al. White matter lesions and poor outcome after intracerebral hemorrhage: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1502-10. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dd425

43 Voronina TA. The role of hypoxia in stroke and convulsive states. Antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):63-70. DOI: 10.17816/RCF14163-70 (In Russ.)

44 Vertkin AL. Effective tissue antiischemic therapy of etiologically various vascular diseases of the brain. *Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):69-78 doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-69-78 (In Russ.)

45 Bakulin IS, Tanashyan MM, Raskurazhev AA. Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Cerebral Atherosclerosis and Possibilities for Their Pathogenetic Correction Cerebral atherosclerosis is a leading cause of acute and chronic cerebrovascul. *Nervnye bolezni = Nervous diseases*. 2018;2:3-10. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12016 (In Russ.)