

©Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, С.Д. Багманян, 2021

ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА – МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Е.И. ЧУКАНОВА, А.С. ЧУКАНОВА, С.Д. БАГМАНЯН

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. В статье обзорного характера изложены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронической ишемии мозга. Освещены аспекты развития «болезни мелких сосудов», эндотелиальной дисфункции, процессов перекисного окисления липидов, апоптоза и нейропластичности. Отмечена необходимость совместного ведения пациентов с хронической ишемией мозга неврологами и врачами других специальностей, назначения индивидуализированной патогенетической терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, болезнь мелких сосудов, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, нейропластичность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова, С.Д. Багманян. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема.

Терапия. 2021; 5: 149–156.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.149–156>

CHRONIC BRAIN ISCHEMIA AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM

149

CHUKANOVA E.I., CHUKANOVA A.S., BAGMANYAN S.D.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. The article reviews the issues of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of chronic brain ischemia. Highlights of the development of «small vessel disease», endothelial dysfunction, processes of lipid peroxidation, apoptosis as well as neuroplasticity. The necessity of joint management of patients with chronic cerebral ischemia by neurologists and doctors of other specialties and the appointment of individualized pathogenetic therapy are noted.

Key words: chronic brain ischemia, small vessel disease, endothelial dysfunction, apoptosis, neuroplasticity.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Chukanova E.I., Chukanova A.S., Bagmanyan S.D. Chronic brain ischemia as an interdisciplinary problem.

Therapy. 2021; 5: 149–156.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.149–156>

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями и обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью.

В соответствии с МКБ-10 ХИМ может быть отнесена к рубрике I67 «Другие цереброваскуляр-

ные болезни», подрубрикам «Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия» (I67.3) и «Другие уточненные поражения сосудов мозга» (I67.8). При выявлении сосудистой деменции кодирование по МКБ-10 возможно в рубриках «Подкорковая сосудистая деменция» (F01.2) и «Смешанная корковая и подкорковая сосудистая деменция» (F01.3).

В последние годы отмечается существенный рост цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), обусловленный, с одной стороны, тенденцией к «старению» общества, а с другой — неуклонным увеличением распространенности таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), атеротромбоз, сахарный диабет (СД), метаболический синдром (МС), кардиальная патология, церебральная венозная дисциркуляция (ЦВД), депрессия, гиподинамия и т.д. При этом любая соматическая патология усугубляет течение сосудистой недостаточности мозга.

К настоящему времени в целом сформировано представление о многофакторном механизме развития сосудистой мозговой недостаточности; при этом у больных старших возрастных групп она связана и собственно с инволюционными изменениями мозговой ткани. Как правило, у одного пациента отмечается сочетание нескольких факторов риска, отдельный вклад каждого из которых довольно сложно оценить. Следует отметить, что ни один из факторов риска не может целиком объяснить ни выраженность неврологических нарушений, ни характер течения заболевания; это подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Добавим, что с возрастом происходит снижение резерва церебральной компенсации к патологическим воздействиям [1], поэтому спецификой нейрогерiatricких сосудистых нарушений является большая уязвимость головного мозга даже к минимально выраженным сосудистым расстройствам [2].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Патогенез формирования ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения, которая может быть как хронической (вследствие имеющихся классических факторов риска — АГ, атеросклеротического или диабетического поражения стенки сосудов, венозного застоя, изменения реологических свойств крови, сердечной или легочной недостаточности и т.д.), так и обусловленной повторными острыми эпизодами дисциркуляции. В условиях хронической гипоперфузии мозга механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые диффузные морфологические изменения мозга, которые подготавливают мозговую ткань к развитию инсульта. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до формирования инфарктов различной величины и локализации,

что в итоге проявляется очаговыми изменениями головного мозга, диффузными изменениями белого вещества и церебральной атрофией [3, 4].

Развитие цереброваскулярной недостаточности во многом определяется формированием микро- и макроангиопатий, приводящих к возникновению метаболических и гемодинамических нарушений. Различают несколько патогенетических вариантов развития ХИМ. Так, для атеросклеротической формы ХИМ характерно поражение крупных магистральных и внутричерепных сосудов (стенноз), при этом важную роль играют развитость и сохранность коллатеральных путей кровообращения. Атеросклероз перфорирующих артерий способен приводить к мелким инфарктам мозга, которые клинически могут проявляться как классические лакунарные синдромы. Для гипертонической формы ХИМ характерно вовлечение в патологический процесс мелких ветвей артериального отдела сосудистого русла головного мозга. При развитии СД формируется диабетическая микроангиопатия. Однако в клинической практике у пациентов, имеющих несколько факторов риска, мы чаще встречаем сочетание поражений крупных магистральных и внутричерепных сосудов, а также мелких ветвей сосудистой системы мозга, включая артериолы, венулы и капилляры.

В последние годы внимание многих исследователей привлечено к так называемому синдрому «болезнь мелких сосудов», который трактуется как заболевание сосудов головного мозга мелкого калибра, в частности артериол (перфорирующих артериол диаметром $<0,1$ мм), капилляров и венул, которое вызывает формирование прогрессирующего повреждения белого и серого вещества. Патогенез «болезни мелких сосудов» на самых ранних стадиях развития связан с дисфункцией артериолярного эндотелия как одного из наиболее важных звеньев в патогенезе развития сосудистых заболеваний.

Во второй половине XX в. эндотелий стали рассматривать в качестве метаболически активного органа, оказывающего влияние на регуляцию тонуса сосудов и на течение различных процессов, происходящих внутри сосудистого русла. Эндотелиальная дисфункция тесно сопряжена с воспалением и дестабилизацией атеросклеротической бляшки. Начиная с клеточного уровня, сосудистый эндотелий вместе со специализированной базальной мембраной, перичитами и концевыми ножками астроцитов образует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Особенностью функционирования мелких церебральных сосудов является их тесное взаимодействие с нейронами, которое во многом опосредовано глиальными клетками, и прежде всего астроцитами. Нейроны, астроциты и сосудистые клетки (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, пери-

циты) функционально тесно связаны между собой и формируют так называемые нейроваскулярные единицы, или нейро-глио-сосудистые единицы [5]. Механизмы взаимодействия мелких сосудов и паренхимы головного мозга в настоящее время интенсивно исследуются. Широко распространено мнение, что нейроваскулярная единица имеет ключевое значение в функционировании мозга и его устойчивости к острым повреждениям (например, инсульту) или хроническим воздействиям, инициируя патологические каскады, ведущие к нейродегенерации и деменции.

Анатомические элементы, из которых складывается структура «нейроваскулярной единицы», осуществляют не только барьерные функции, но и регулируют жизнедеятельность, питание, выделение продуктов обмена веществ. Деятельность нейроваскулярных единиц может нарушаться уже на ранних стадиях недостаточности мозгового кровообращения, что связано с функциональным разобщением их основных элементов, приводящих к нарушению целостности ГЭБ на уровне мелких сосудов. В норме ГЭБ, с одной стороны, ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных и вредных веществ, с другой — обеспечивает транспорт газов, питательных веществ и изолирует мозг от контроля иммунной системы организма, позволяя лишь отдельным мононуклеарным клеткам мигрировать в ЦНС. В результате этого ЦНС со II триместра внутриутробного развития является изолированной и чужеродной системой для иммунной системы организма [6–8]. Нарушение целостности сосудистой стенки мелких сосудов влечет за собой разрыв ГЭБ и сопровождается вазогенным отеком мозга, трансудацией плазменных белков и периваскулярным энцефалолизисом, активацией микроглии и развитием воспалительных процессов.

Эндотелиальная дисфункция и возникающий вслед за ней разрыв ГЭБ связаны с нарушением функций митохондрий. В генезе развития эндотелиальной дисфункции так же, как и в развитии ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, лежит формирование оксидативного стресса. Вследствие эндотелиальной дисфункции возникает дисбаланс между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, антитромботическими факторами.

При повышении проницаемости ГЭБ фибриноген, попадая в ткань мозга, расщепляется до фибрина, который активирует микроглию, приводя к локальному воспалению [9–12]. Фибриноген также блокирует созревание клеток-предшественников олигодендроцитов (ингибируя поддержание и восстановление миелина). Он дополнительно связывает амилоид-β, блокируя его клиренс и способствуя образованию амилоидных β-бляшек и потере перикитов [12].

Воспалительный процесс, затрагивающий микроциркуляторное русло, вызывает активацию глиальных клеток и секрецию медиаторов воспаления в клетках головного и спинного мозга. При этом на эндотелиоцитах увеличивается экспрессия молекул адгезии, что создает условия для проникновения лейкоцитов в мозговую ткань. Многие проведенные клинические исследования связывают дисфункцию ГЭБ при патологии мелких сосудов с развитием инсульта [13, 14] и когнитивных расстройств [15–17].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, АПОПТОЗ, НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Нарушение функций митохондрий и их деструкция выступают одной из причин развития окислительного стресса. Окислительный стресс представляет собой процесс образования активных форм кислорода (супероксидов и перекиси водорода) — окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК. При ишемии, как острой, так и хронической, происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию окислительного стресса. Особая опасность его развития в ЦНС определяется значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга: этот орган составляет 2% от общей массы человека, но утилизирует 20%, а иногда и 30% всего потребляемого кислорода [7]. Интенсивность потребления O₂ нейронами в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей [18–20]. Дополнительными факторами развития окислительного стресса в ткани мозга служит высокое содержание в ней липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7]. При этом активность ферментативных антиоксидантных систем (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск окислительного стресса.

Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения, которые оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры. Выход большого количества жирных кислот активирует цикл арахидоновой кислоты, что вызывает накопление ее вторичных продуктов — эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови и вазоконстрикции. Вследствие распада фосфолипидов образуется фактор активации тромбоцитов. Эйкозаноиды и фактор активации тромбоцитов обуславливают дополнительные нарушения микроциркуляции, которые усугубляют окислительный стресс.

губляют ишемический процесс [21]. Увеличение концентрации свободной арахидоновой кислоты дополнительно ингибирует митохондриальное дыхание, а также оказывает непосредственное цитотоксическое действие.

В настоящее время доказано, что механизмы, связанные с повреждающим действием активных форм кислорода, эволюционно закрепились и используются клеткой для осуществления программы апоптоза [22], т.е. окислительный стресс служит предтечей развития «клеточной смерти» (апоптоза); при этом он активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности.

Апоптоз — природный морфобиохимический процесс уничтожения «ненужных» клеток, регулируемый механизм упорядочения качественного состава клеточной популяции. Этот процесс обязателен для существования многоклеточных организмов, он определенным образом является клеточной смертью сформировавшихся тканей зрелого организма. Процессы апоптоза также имеют существенное значение для эмбрионального развития, поскольку выступают составной частью нормального клеточного оборота.

Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов играет ключевую роль и в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [23, 24]. Вместе с тем этот же вид клеточной гибели вносит определенный вклад в развитие различных патологических процессов, в частности, локализованных в нервной системе. Патологический апоптоз занимает важное место в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, травм нервной системы, недостаточности мозгового кровообращения, шизофрении, эпилепсии, демиелинизирующих заболеваний и др. [25, 26].

Химическая регуляция физиологических и патологических процессов поддержания постоянства клеточного пула осуществляется многоступенчатой системой, включающей соединения различной структуры и сложности. Как целостное явление, апоптоз представляет собой фазный процесс. Начальная, обратимая, фаза апоптоза запускает предполагаемую генетическую программу, которая завершается активацией эндонуклеаз, ответственных за дробление молекулы ДНК. После этого апоптоз переходит во вторую фазу, заканчивающуюся проявлением морфологических признаков дезинтеграции клетки.

С обнаружением каспаз была обозначена третья фаза апоптоза, связанная с активацией его «исполнителей»: к ним отнесены «нижние каспазы» и эндонуклеазы [27].

Каскад апоптозных процессов может быть либо спровоцирован через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), либо инициирован причинами,

связанными с ишемией клетки, токсическим воздействием, либо активирован прямым воздействием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки. Среди них классические медиаторы, нейротрофины, ростовые (NGF) и нейротрофические факторы (BDNF) [27].

В противовес молекулярным процессам развития некроза и апоптоза определены и исследованы механизмы нейропластичности. Развитие мозга, формирование его структур и организация различных форм поведения находятся под постоянным контролем регуляторных факторов. Концепция нейропластичности имеет ключевое значение в неврологии для понимания закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, динамики и прогноза восстановления утраченных функций, а также рационализации проводимой терапии.

По современным представлениям, нейропластичность — это способность нервной системы адаптироваться в ответ на эндогенные и экзогенные изменения путем оптимальной структурно-функциональной перестройки: изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Нейропластичность может реализовываться на различных уровнях — молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодальном уровне (отдел мозга или мозг в целом). Все это было подтверждено многочисленными экспериментальными методами и позволило опровергнуть устоявшуюся догму, утверждающую, что нейроны не могут регенерировать [7, 28–33]. Пластическая реорганизация сохранившихся синапсов сочетается с активацией неосинаптогенеза, дифференцировкой незрелых контактов [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Развитие клинических проявлений при ХИМ характеризуется малозаметным и постепенным началом с дальнейшим медленным прогрессированием. Самый ранний и наиболее распространенный клинический симптом ХИМ — нарушения эмоционального и когнитивного статуса разной степени выраженности, которые выявляются у 85–90% пациентов уже в начальных стадиях заболевания [34].

В начальной фазе ХИМ на первый план, как правило, выходят расстройства эмоциональной сферы; характерны невротоподобные астенические и астенодепрессивные нарушения. Они могут проявляться повышенной раздражительностью, резкими перепадами настроения, эпизодами

неудержимого плача по несущественному поводу, приступами агрессивного отношения к окружающим. Эти симптомы, наряду с жалобами пациента на повышенную утомляемость, нарушения сна, головные боли, рассеянность, делают клиническую картину начальных стадий ХИМ схожей с клиникой психоvegetативного синдрома [34–36].

Примерно у 65% больных с ХИМ диагностируется депрессия. Отличительная особенность сосудистой депрессии состоит в том, что пациенты не склонны жаловаться на пониженное настроение и подавленность. Чаще они фиксированы на различных дискомфортных ощущениях соматического характера. ХИМ в таких случаях протекает с жалобами на головные боли, головокружение, звон или шум в голове, а также на боли в спине, артралгии, болевые ощущения в различных органах и другие проявления, которые не совсем укладываются в клинику имеющейся у пациента соматической патологии. При этом для пациентов с ХИМ типично сочетание этих симптомов с нарушениями когнитивных функций.

В 90% случаев когнитивные нарушения обнаруживаются уже на самых начальных этапах развития ХИМ. К ним относятся нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, затруднения при организации или планировании какой-либо деятельности, снижение темпа мышления, утомляемость после умственной нагрузки. Для ХИМ характерно нарушение воспроизведения полученной информации при сохранности памяти о событиях жизни.

Двигательные нарушения, сопровождающие начальную стадию ХИМ, включают преимущественно жалобы на головокружение и некоторую неустойчивость при ходьбе. При неврологическом осмотре отмечаются признаки пирамидной недостаточности.

Кроме головокружения и неустойчивости при ходьбе, клиническая картина ранних стадий ХИМ может включать тошноту и рвоту. Однако, в отличие от истинной вестибулярной атаксии, они, как и головокружение, появляются только при ходьбе.

Прогрессирование ХИМ сопровождается постепенным нарастанием нарушений в эмоциональной сфере, которые проявляются такими симптомами, как эмоциональное оскудение и потеря интереса к жизни. Наблюдается утрата интереса к прежним увлечениям, отсутствие мотивации к продуктивной деятельности. На поздних стадиях ХИМ пациенты могут быть заняты какой-либо малопродуктивной деятельностью, а чаще вообще ничего не делают. Они безразличны к себе и происходящим вокруг них событиям.

Указанным эмоциональным нарушениям сопутствует нарастание когнитивных и двигательных нарушений. Отмечается значительное ухудшение памяти, недостаток внимательности, выражен-

ные затруднения при необходимости выполнять посильную ранее умственную работу. При этом сами пациенты с ХИМ не способны адекватно оценивать свое состояние, переоценивают свою работоспособность и интеллектуальные возможности. Со временем больные теряют способность к обобщению и выработке программы действий, начинают плохо ориентироваться во времени и месте. При дальнейшем прогрессировании ХИМ наблюдаются выраженные нарушения мышления и праксиса, расстройства личности и поведения. Когнитивные нарушения достигают степени деменции. Пациенты теряют способность вести трудовую деятельность, а при более глубоких нарушениях и навыки самообслуживания [35].

Малозаметные на начальных стадиях ХИМ двигательные нарушения у пациента в последующем становятся очевидными для окружающих. Типичной для ХИМ является замедленная ходьба мелкими шажками, сопровождающаяся шарканьем. Характерно, что при ходьбе больному с ХИМ трудно начать движение вперед и также трудно остановиться (пропульсия и ретропульсия). Эти проявления, как и сама походка больного ХИМ, имеют сходство с клиникой болезни Паркинсона, однако, в отличие от нее, практически не сопровождаются двигательными нарушениями в руках. В связи с этим подобные паркинсонизму клинические проявления ХИМ клиницисты называют «паркинсонизм нижней части тела», или «сосудистый паркинсонизм». Помимо симптомов паркинсонизма, выявляются лобная (подкорковая) дисбазия (апраксия ходьбы), постуральная неустойчивость, иногда мозжечковый синдром, прогрессирует выраженность симптомов пирамидной недостаточности. Vegetативные симптомы представлены нейрогенными нарушениями мочеиспускания. Зачастую конечные стадии ХИМ сопровождаются падениями при ходьбе, особенно при остановке или повороте.

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Неоспоримое значение имеет раннее выявление симптомов ХИМ, позволяющее своевременно начать эффективную патогенетическую терапию.

Для постановки диагноза ХИМ необходимо наличие:

- анамнестических, клинических и/или инструментальных признаков поражения головного мозга;
- признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных);
- причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики;

• клинических и инструментальных признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

При выявлении у пациентов факторов риска развития цереброваскулярной недостаточности врачами общей практики, терапевтами, кардиологами, эндокринологами и т.д. пациент должен быть осмотрен неврологом с целью диагностирования ХИМ; при ее обнаружении он должен быть поставлен на диспансерный учет. При этом все пациенты пожилого возраста должны в обязательном порядке ежегодно проходить обследование на наличие когнитивных нарушений даже при их отсутствии в начале наблюдения. Это связано с тем, что ядром клинических проявлений ХИМ служат когнитивные расстройства: они лучше других клинических проявлений коррелируют с объемом пораженной мозговой ткани и зачастую определяют тяжесть состояния пациента [35]. Поскольку когнитивные нарушения могут долгое время оставаться незаметными для пациента и его родных, для их выявления необходимо проведение специальных диагностических тестов.

Для объективизации нарушений когнитивного статуса у пациентов с диагностированной ХИМ и у пациентов пожилого возраста необходимо использовать объективные методы исследования — нейропсихологические тесты. Наиболее рекомендуемыми для этих целей являются Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), батарея лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов. Существенную помощь в диагностике мультиинфарктной деменции оказывает ишемическая шкала Хачинского, которая позволяет выполнить оценку признаков, свидетельствующих о сосудистом генезе заболевания.

Пациентам пожилого возраста при диспансеризации, и в особенности больным с диагностированной ХИМ, необходимо провести консультации с врачами других специальностей и инструментально-лабораторные обследования как в рамках диагностики наличия клиники ХИМ, так и для определения темпов ее прогрессирования.

При выявлении ХИМ обязательна консультация офтальмолога с проведением офтальмоскопии, определением полей зрения, измерением внутриглазного давления, а также консультации нефролога, кардиолога, эндокринолога, сосудистого хирурга. Важное место в выявлении сосудистых нарушений при ХИМ занимают ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, дуплексное сканирование, магнитно-резонансная ангиография сосудов мозга, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. По данным современных нейровизуализационных исследований, у пациентов с ХИМ мы видим потерю структурной целостности белого вещества как на микроскопическом (рано проявляющийся син-

дром, часто наблюдаемый с помощью диффузионной МРТ), так и макроскопическом уровне (более поздно развивающийся синдром, часто необратимый, видимый на последовательностях T2/FLAIR-режимах МРТ-исследования); она проявляется образованием перивентрикулярных пятнистых и/или сливающихся очагов гиперинтенсивности белого вещества мозга.

Не теряют до сих пор своего значения в диагностике цереброваскулярных нарушений и такие методы, как реоэнцефалография и электроэнцефалография. Из лабораторных методов обследования выполняются исследования реологических и свертывающих свойств крови: определение агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов, вязкости крови, биохимической коагулограммы, уровней холестерина и липопротеидов крови, анализ крови на определение уровня глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, С-реактивного белка.

При необходимости пациентам с ХИМ назначается суточный мониторинг артериального давления и 12-канальной ЭКГ, эхокардиография.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение пациентов с ХИМ представляется сложной медико-социальной проблемой. Целью его является разрыв патогенетических механизмов формирования и прогрессирования ХИМ, способствующий стабилизации и по возможности регрессу клинических проявлений заболевания.

Терапия, корректирующая существующие у пациента факторы риска формирования и развития ХИМ («базовая терапия»), оказывает положительное действие на динамику психоэмоциональных и неврологических синдромов. Кроме того, она достоверно снижает угрозу возникновения острых церебральных эпизодов [36, 37].

Указанный клинический эффект «базовой терапии» превалирует у пациентов с начальными стадиями ХИМ. Однако даже самая тщательно подобранная «базовая терапия» не может приостановить уже начавшийся процесс иммунизации мозга и дальнейшее прогрессирование нейродегенеративного процесса.

Дифференцированное лечение ХИМ требует индивидуального подхода к каждому случаю хронической цереброваскулярной патологии, с четким анализом сочетания имеющихся факторов риска и особенностей ее патогенеза у конкретного пациента.

Наиболее эффективной в отношении ХИМ является комплексная этиопатогенетическая терапия. Она должна включать не только лечение основного сосудистого заболевания, максимально возможную коррекцию факторов риска и улучшение перфузии по сосудам мозга, но и назначение препаратов, нацеленных на защиту нервных клеток от

гипоксии и увеличение нейропластичности [36].

Основу патогенетического лечения ХИМ составляют лекарственные средства, улучшающие церебральную гемодинамику, нейропротекторы, метаболические препараты, антиоксиданты, а также ангиопротекторы. Применяемые препараты должны обладать комплексными механизмами влияния на разные звенья ишемически-гипоксического механизма формирования этой патологии. Своевременная и правильно подобранная терапия позволяет на долгие годы сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного, а также улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, решение проблемы развития и прогрессирования ХИМ можно отнести

к актуальным и важным задачам здравоохранения, требующим концентрации усилий специалистов разных профилей. Полученная в настоящее время информация об участии в патогенезе недостаточности мозгового кровообращения изменений иммунного статуса с формированием воспаления как в области сосудов, так и в самом веществе мозга, данные о формировании сложного каскада молекулярных процессов окислительного стресса, о стадиях апоптоза, а также о стимуляции и развитии нейропластичности имеют большое значение для понимания клинических закономерностей и клинко-нейровизуализационных несоответствий при диагностике ХИМ. И, главное, эти данные открывают перспективы для разработки новых терапевтических стратегий.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. [Damulin I.V. Dyscirculatory encephalopathy in the elderly and senile age. Dis Doctor of Medical Sciences. Moscow. 1997. (In Russ.).]
2. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиологических наук. 2005; 2: 22–40. [Gomazkov O.A. Neurotrophic and growth factors of the brain: regulatory specificity and therapeutic potential. Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences. 2005; 2: 22–40 (In Russ.).]
3. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. Stroke. 1999; 30(12): 2535–40. doi: 10.1161/01.str.30.12.2535.
4. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke. 2001; 32(1): 280–99. doi: 10.1161/01.str.32.1.280.
5. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. Pharmacol Rev. 2005; 57(2): 173–85. doi: 10.1124/pr.57.2.4.
6. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М.: Медицина, 1974: 199 с. [Gannushkina I.V. Immunological aspects of trauma and vascular lesions of the brain. Moscow: Meditsina = Medicine. 1974: 199 pp. (In Russ.).]
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328 с. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ischemia of the brain. Moscow: Meditsina = Medicine. 2001: 328 pp. (In Russ.).] ISBN: 5-225-04642-8
8. Yang Y., Rosenberg G.A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. Stroke. 2011; 42(11): 3323–28. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.608257.
9. Petersen M.A., Ryu J.K., Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. Nat Rev Neurosci. 2018; 19(5): 283–301. doi: 10.1038/nrn.2018.13.
10. Wardlaw J.M., Doubal F.N., Valdes-Hernandez M. et al. Blood-brain barrier permeability and long-term clinical and imaging outcomes in cerebral small vessel disease. Stroke. 2013; 44(2): 525–27. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.669994.
11. Li Y., Li M., Zuo L. et al. Compromised blood-brain barrier integrity is associated with total magnetic resonance imaging burden of cerebral small vessel disease. Front Neurol. 2018; 9: 221. doi: 10.3389/fneur.2018.00221.
12. Raja R., Rosenberg G.A., Caprihan A. MRI measurements of blood-brain barrier function in dementia: A review of recent studies. Neuropharmacology. 2018; 134(Pt B): 259–71. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.034.
13. Zhang C.E., Wong S.M., Uiterwijk R. et al. Blood-brain barrier leakage in relation to white matter hyperintensity volume and cognition in small vessel disease and normal aging. Brain Imaging Behav. 2019; 13(2): 389–95. doi: 10.1007/s11682-018-9855-7.
14. Vinters H.V., Zarow C., Borys E. et al. Review: Vascular dementia: clinicopathologic and genetic considerations. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018; 44(3): 247–66. doi: 10.1111/nan.12472.
15. Ostergaard L., Engedal T.S., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. J Cereb Blood Flow Metab. 2016; 36(2): 302–25. doi: 10.1177/0271678X15606723.
16. Wardlaw J.M., Chappell F.M., Valdes Hernandez M.D.C. et al. White matter hyperintensity reduction and outcomes after minor stroke. Neurology. 2017; 89(10): 1003–10. doi: 10.1212/WNL.0000000000004328.
17. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghafoorian M. et al. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: The RUN DMC study. Neurology. 2017; 89(15): 1569–77. doi: 10.1212/WNL.0000000000004490.
18. Wolfe L.S. Eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. J Neurochem. 1982; 38(1): 1–14. doi: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb10847.x.
19. Packer L.L., Packer L., Prilipko Y., Cyirsten Y. Free radicals in the brain aging, neurological and mental disorders. Berlin Springer-Verlad. 1992; 120.
20. Zhang F., White J.G., Iadecola C. Nitric oxide donors increase blood flow and reduce brain damage in focal ischemia: evidence that nitric oxide is beneficial in the early stages of cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1994; 14(2): 217–26. doi: 10.1038/jcbfm.1994.28.

21. Chen P., Goldberg D.E., Kolb B. et al. Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(13): 9031–36. doi: 10.1073/pnas.132076299.
22. Wang Y., Chang C.F., Morales M. et al. Bone morphogenetic protein-6 reduces ischemia-induced brain damage in rats. *Stroke*. 2001; 32(9): 2170–78. doi: 10.1161/hs0901.095650.
23. Alison M.R., Sarraf C.E. Apoptosis as a gene-directed program of cell death. In: *Principles of Medical Biology* Editor(s): E. Edward Bittar, Neville Bittar. Vol. 13. 1998; 1–55. doi: 10.1016/S1569-2582(98)80003-2.
24. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М., 2002; 318 с. [Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. M., 2002; 318pp. (In Russ.).]
25. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1(2): 120–29. doi: 10.1038/35040009.
26. Binder D.K., Croll S.D., Gall C.M., Scharfman H.E. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? *Trends Neurosci*. 2001; 24(1): 47–53. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01682-9.
27. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М., 2006. 330 с. [Gomazkov O.A. Neurotrophic regulation and brain stem cells. M 2006; 330 pp. (In Russ.).]
28. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci*. 2007; 257(1–2): 38–43. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.041.
29. Marrone D.F., LeBoutillier J.C., Petit T.L. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus. *Brain Res*. 2004; 1005(1–2): 124–36. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.041.
30. Боголепов Н.Н., Семченко В.В., Степанов С.С. Закономерности реализации механизмов синаптогенеза в коре большого мозга взрослых крыс после кратковременной тотальной остановки системного кровотока. Сборник статей. Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. М., 2005; с. 51–54. [Bogolepov N.N., Semchenko V.V., Stepanov S.S. Regularities of the implementation of synaptogenesis mechanisms in the cerebral cortex of adult rats after a short-term total stop of systemic blood flow. Collection of articles. Structural-functional and neurochemical patterns of brain asymmetry and plasticity. M., 2005; 51–54 (In Russ.).]
31. Manto M., Oulad ben Taib N., Luft A.R. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex. *J Neurosci Res*. 2006; 83(2): 177–80. doi: 10.1002/jnr.20733.
32. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. О.: Омская областная типография, 2008; 408 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Bogolepov N.N. Synaptic plasticity of the brain. Omsk: Omskaya oblastnaya tipografiya = Omsk Regional Printing House. 2008; 408 pp. (In Russ.).]
33. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 8: 72–75. [Bogolepova A.N., Chukanova E.I. Problem of neuroplasticity in neurology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2010; 8: 72–75 (In Russ.).]
34. Захаров В.В., Ковтун А.Ю. Диагностика сосудистых когнитивных нарушений. Методические рекомендации. М., 2011; 16 с. [Zakharov V.V., Kovtun A.Yu. Diagnostics of vascular cognitive disorders. Methodical recommendations. M., 2011; 16 pp. (In Russ.).]
35. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методическое пособие. М., 2010; 8 с. [Levin O.S. Dyscirculatory encephalopathy. Handbook. Moscow. 2010; 8 p. (In Russ.).]
36. Чуканова Е.И. Дисциркуляторная энцефалопатия (клиника, диагностика, лечение) Дис. ... д-ра мед. наук. 2004. [Chukanova E.I. Dyscirculatory encephalopathy (clinic, diagnosis, treatment). Diss Doctor of Medical Sciences. 2004. (In Russ.).]
37. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359(12): 1225–37. doi: 10.1056/NEJMoa0804593.

Поступила/Received: 17.04.2021

Принята в печать/Accepted: 04.05.2021

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Елена Игоревна Чуканова, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 177997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 781-56-23. E-mail: chukanova-elena@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-32919615

Анна Сергеевна Чуканова, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 177997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (916) 215-45-66. E-mail: chukanova.anna@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0940-782X

Сона Дживановна Багманян, старший лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 177997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8 (968) 628-96-57. E-mail: sona156@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9221-5230

ABOUT THE AUTHORS:

Elena I. Chukanova, MD, professor of the Department of of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 177997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. Tel.: +7 (916) 781-56-23. E-mail: chukanova-elena@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-32919615

Anna S. Chukanova, PhD, associate professor of the Department of of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 177997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. Tel.: +7 (916) 215-45-66. E-mail: chukanova.anna@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0940-782X

Sona D. Bagmanyan, senior laboratory assistant of the Department of of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 177997, Moscow, 1 Ostrovityaninova Str. Tel.: +7 (968) 628-96-57. E-mail: sona156@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9221-5230