

Широков Е.А.^{1,2}, Сапроненкова О.А.²

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ МЕЛКИХ СОСУДОВ — НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

¹ФГБОУ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

²Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве Минобороны России, Москва, Россия

Церебральная болезнь мелких сосудов (цБМС) — гетерогенное заболевание сосудов микроциркуляторного русла, которое приводит к развитию когнитивных расстройств, лакунарных инсультов и внутримозговых кровоизлияний. В патогенезе цБМС важную роль играют нарушения структуры межклеточного матрикса сосудистой стенки, что приводит к накоплению в тканях патологических белков, гиалинозу, некрозу и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера. Развитие болезни сопровождается уменьшением площади микрососудистого русла, воспалительным процессом, атрофией и демиелинизацией. В статье представлена патогенетическая классификация цБМС, обсуждаются принципы диагностики и лечения. Особое место уделено перспективным подходам к ведению больных с хронической патологией мелких артерий. Предложены и обоснованы принципы применения сосудорасширяющих препаратов различных фармацевтических групп, обсуждены перспективы применения системных протеолитических ферментов и тромбоцитарных антиагрегантов.

Ключевые слова: болезнь мелких сосудов; артериальная гипертензия; микроангиопатия; диабетическая ангиопатия; лакунарный инсульт; лейкоэнцефалопатия.

Для цитирования: Широков Е.А., Сапроненкова О.А. Церебральная болезнь мелких сосудов — новые представления о хронической ишемии мозга. *Клиническая медицина*. 2024;102(3):205–211.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-205-211>

Для корреспонденции: Сапроненкова Ольга Алексеевна — e-mail: drsola@yandex.ru

Evgeny A. Shirokov^{1,2}, *Olga A. Sapronenkova*²

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE — NEW IDEAS ABOUT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

¹Russian New University, Center for Innovative Medicine, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Cerebral small vessel disease (CSVD) is a heterogeneous disease of the microcirculatory vessel bed, leading to the development of cognitive impairments, lacunar strokes, and intracerebral hemorrhages. The pathogenesis of CSVD is characterized by disturbances in the structure of the intercellular matrix of the vessel wall, resulting in the accumulation of pathological proteins, hyalinosis, necrosis, and increased permeability of the blood-brain barrier. Disease progression is associated with a decrease in the area of the microvascular bed, inflammatory processes, atrophy, and demyelination. The article presents a pathogenetic classification of CSVD, discusses principles of diagnosis and treatment. Special attention is given to promising approaches for managing patients with chronic small artery pathology. Principles for the use of vasodilators from various pharmaceutical groups are proposed and justified, along with discussions on the prospects of using systemic proteolytic enzymes and platelet anti-aggregants.

Key words: small vessel disease; arterial hypertension; microangiopathy; diabetic angiopathy; lacunar stroke; leukoencephalopathy.

For citation: Shirokov E.A., Sapronenkova O.A. Cerebral small vessel disease — new ideas about chronic cerebral ischemia. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(3):205–211. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-3-205-211>

For correspondence: Olga A. Sapronenkova — e-mail: drsola@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023

Accepted 24.11.2023

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) в соответствии с современными клиническими рекомендациями относятся к группе заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом — ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) [1, 2]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) — наиболее распространенная форма цереброваскулярной патологии в клинической практике врача-невролога, терапевта и кардиолога. Клинические признаки «недостаточности мозгового кровообращения» в виде неврологических расстройств, когнитивного снижения или очаговых неврологических симптомов можно обнаружить почти у всех пациентов старше 60 лет. Симптомы ЦВЗ

чаще демонстрируют пожилые больные с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), ведущие малоподвижный образ жизни, страдающие гиперхолестеринемией и ожирением. Эти факторы сердечно-сосудистого риска (ФР) ассоциируются с атеросклерозом экстра- и интракраниальных артерий [1, 3]. Эволюция атеросклеротических повреждений артериальной системы мозга часто приводит к тромботической окклюзии магистральных артерий, острой и хронической церебральной ишемии.

Предупреждение и лечение церебральной ишемии и связанных с ней повреждений мозга является основной

профилактической и лечебной стратегией. Антитромботическая, гиполипидемическая, антигипертензивная терапия как основные медикаментозные стратегии детально разработаны в клинических рекомендациях. Применение лекарственных препаратов этих групп у больных ЦВЗ — несомненное достижение в борьбе с инфарктом и инсультом. Однако такая стратегия лучше зарекомендовала себя в коронарной кардиологии, чем в сосудистой неврологии. Превентивный потенциал тромбоцитарных антиагрегантов для кардиологических больных выше, чем для неврологических (как, впрочем, и статинов). Вероятно, это обусловлено высокой гетерогенностью ЦВЗ. Причиной ХИМ и ишемического инсульта (ИИ) могут быть патологические процессы, не связанные с атеросклерозом и атеротромбозом. Кроме того, объяснять нарастающие возрастные когнитивные расстройства и очаговые неврологические симптомы только недостаточностью мозгового кровообращения было бы сильным упрощением. Это упрощение уже привело к существованию «дисциркуляторной энцефалопатии» — клиническому понятию, которое предполагает, что именно «дисциркуляция» лежит в основе всех возрастных проблем. Сложившиеся представления врачей о «недостаточном питании нейронов» ведут за собой и практические последствия — если это ХИМ, то лечение должно быть направлено на увеличение мозгового кровотока. Но традиционные «сосудистые» препараты не оказывают существенного влияния на когнитивные функции и плохо предупреждают инсульт. Антиоксиданты и препараты нейрометаболической группы не доказали своей полезности в большинстве случаев лечения ЦВЗ. Термин «ноотропы» не оправдал возложенных на него надежд влияния на разум и постепенно забывается. В клинических рекомендациях устойчивые позиции занимают тромбоцитарные антиагреганты, хотя внутрисосудистое тромбообразование не является ключевым патологическим процессом в большинстве случаев возрастных повреждений мозга [3, 4].

Впервые клиническое предположение о гетерогенности системных повреждениях сосудов микроциркуляторного звена у больных с хроническими прогрессирующими ЦВЗ сделал канадский невролог К. Миллер-Фишер, который показал «сегментарную дезорганизацию артериол», характеризующуюся утолщением стенки сосуда и уменьшением его просвета [3]. В настоящее время гетерогенный клинический синдром, связанный с системным повреждением мелких сосудов, проявляющийся нарастающим когнитивным снижением, лакунарными ИИ, внутричерепными кровоизлияниями и лейкоэнцефалопатией, принято называть болезнью мелких сосудов (БМС) — SVD (small vessel disease).

Артериосклероз и атеросклероз — разные патологические процессы

Несмотря на созвучность терминов атеросклероз и артериосклероз (артериолосклероз) — это различные по этиологии, патогенезу и клиническим исходам структурные повреждения сосудов. Атеросклероз затрагивает

преимущественно крупные артерии и связан с накоплением в сосудистой стенке холестерина, развитием атеросклеротических бляшек, воспалением и атеротромбозом [5, 6]. В основе артериосклероза лежат патологические изменения межклеточного матрикса, которые приводят к уплотнению, утолщению и потере эластичности сосудистой стенки [7–9]. Гиалиноз (накопление в межклеточном пространстве стекловидного вещества), фибриноидный некроз, дистрофия мышечных клеток мелких артерий, эластических волокон и повреждение эндотелия — наиболее характерные морфологические изменения мелких сосудов, которые затрагивают все микроциркуляторное русло, включая вены. Системное заболевание мелких сосудов возникает в результате воздействия на сердечно-сосудистую систему разных патогенных факторов. Среди них наиболее значимы гемодинамические (артериальная гипертензия), метаболические (сахарный диабет), генетические (продукция патологических белков) и, вероятно, токсические факторы [10, 11].

Структурные дистрофические изменения сосудистой стенки приводят к ее утолщению и разрыхлению, увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и периваскулярному воспалению нейроглии. Неравномерная гипертрофия сосудистой стенки может сочетаться с дистрофией и истончением. Мелкие периваскулярные кровоизлияния и кровоизлияния в сосудистую стенку артерий — характерный морфологический признак БМС, который объясняет высокую вероятность внутримозговых кровоизлияний. При этом значительное уменьшение общей площади микрососудистого русла (мелкие артерии, артериолы, капилляры) неизбежно сопровождается острой и хронической церебральной ишемией.

Принципиально важно, что БМС — это результат патологических процессов, протекающих в двух направлениях. С одной стороны, это нарушение трофических функций нейроглии (продукция амилоида или других патологических белков), которые накапливаются в сосудистой стенке, нарушают структуру и функцию мелких сосудов. С другой — это изменения структуры и функции мелких сосудов, которые приводят к острой и хронической церебральной ишемии и внутримозговым кровоизлияниям с соответствующими клиническими проявлениями [12–14].

В последние годы установлено, что регуляция структуры и функции межклеточного матрикса, который в норме состоит из соединительной ткани, образованной коллагеновыми, эластическими и ретикулярными волокнами с участием сложных белковых соединений, осуществляется ферментами — матриксными металлопротеиназами (ММП) и их ингибиторами. ММП — это семейство относительно органоспецифичных цинк-содержащих ферментов, которые регулируют дифференцировку тканей, процессы регенерации сосудистой стенки, ангиогенез, пролиферацию, апоптоз, проницаемость ГЭБ [13–15]. Детальных представлений о влиянии этой регуляторной системы на состояние матрикса при БМС еще нет. В одном из исследований с использова-

нием полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли РНК генов, кодирующих ММП-9 в атеросклеротических бляшках (материал для исследования получен во время хирургической операции). Установлено многократное повышение представительства РНК ММП-9 у больных с атеросклерозом, что может свидетельствовать о нарушениях баланса матриксных ферментов и их ингибиторов [13, 16, 17]. На сегодняшний день известно около 30 ММП, среди которых ММП 12–28 принимают участие в синтезе эластина, коллагена, желатина, казеина, энтактина и других веществ, определяющих состояние межклеточного матрикса сосудистой стенки и нейроглии [14, 17].

Патогенез системных повреждений микрососудистого русла во многом схож с патогенезом артериальной гипертензии, который характеризуется гетерогенностью пусковых механизмов регуляции функций мелких сосудов и дальнейшей эссенциализацией патологического процесса с исходом в неспецифические низкодифференцированные морфологические изменения. Эндотелиальная дисфункция во многих случаях служит триггером развивающегося каскада патобиохимических процессов, которые протекают с нарушением освобождения оксида азота и простагландинов сосудистой стенкой. Спазм мелких артерий, нарушения проницаемости ГЭБ и периваскулярный воспалительный процесс, вероятно, являются следующим этапом БМА. Нарушение баланса регулирующих межклеточный матрикс ферментов — третий, неспецифический этап повреждения мелких сосудов, результатом которого становится атеросклероз. Пути развития диабетической микроангиопатии показаны на рис. 1.

Специфичным для сахарного диабета является только путь гликирования белков при выраженной гипергликемии [12]. Другие механизмы, включая нарушения процессов регенерации и синтеза межклеточного матрикса, неспецифичны. Учитывая многообразие этиологических и патогенетических вариантов развития БМС, предложена патогенетическая классификация, которая учитывает

наиболее значимые механизмы системных повреждений микрососудистого русла (табл. 1).

Классификация не полностью отражает многообразие патологических процессов, состояний, внешних

Таблица 1. Классификация БМС (адаптировано по L. Pantoni, 2010)

Table 1. SVD classification (adapted according to L. Pantoni, 2010)

Тип 1. Атеросклероз как результат действия факторов сердечно-сосудистого риска Type 1. Arteriosclerosis as a result of cardiovascular risk factors
Тип 2. Спорадическая и наследственная амилоидная микроангиопатия Type 2. Sporadic and hereditary amyloid microangiopathy
Тип 3. Наследственные и генетические заболевания мелких сосудов (CADASIL, наследственная мультиинфарктная деменция шведского типа MELAS, наследственная цереброретинальная ангиопатия и др.) Type 3. Hereditary and genetic small vessel diseases (CADASIL, hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type MELAS, hereditary cerebroretinal angiopathy, etc.)
Тип 4. Васкулиты Type 4. Vasculitis
Тип 5. Венозные коллагенозы Type 5. Venous collagenoses
Тип 6. Радиационные и токсические васкулопатии Type 6. Radiation and toxic vasculopathies

и внутренних воздействий, способных вызвать биохимические, структурные и гемодинамические процессы, которые приводят к БМС. Остаются малоизученными механизмы повреждения микрососудистого русла продуктами курения табака, хронической алкогольной интоксикацией, гиперосмолярными состояниями, связанными с нарушениями функций почек, нарушениями пуринового обмена, изменениями реологических свойств крови и др.

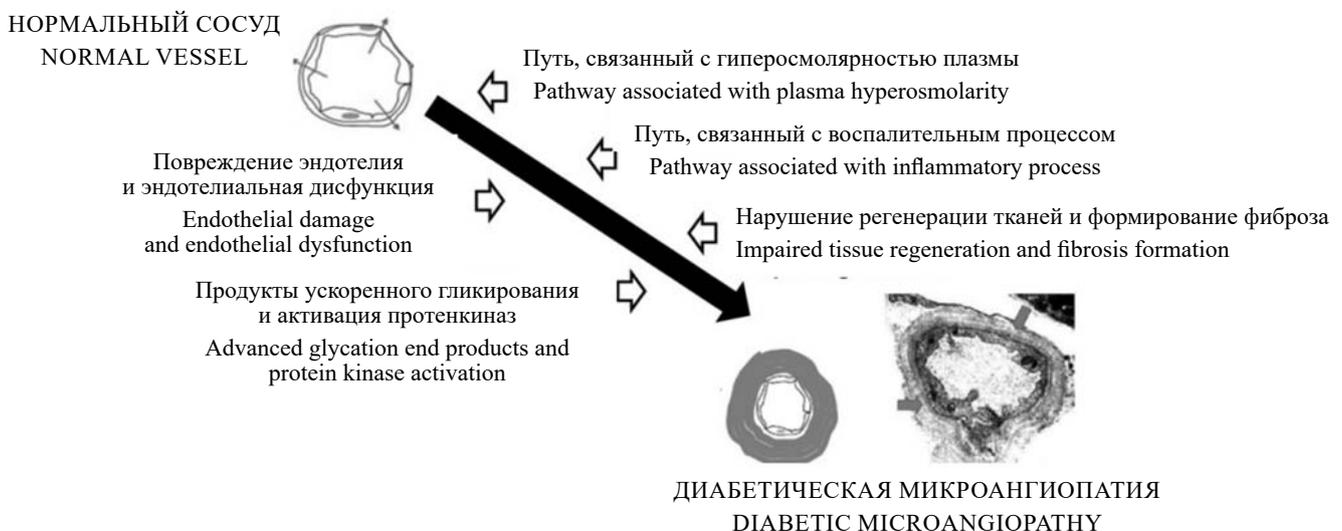


Рис. 1. Патогенез диабетической микроангиопатии (по R. Madonna, 2017)
Fig. 1. Pathogenesis of diabetic microangiopathy (according to R. Madonna, 2017)

БМС — это системное заболевание, которое имеет собственные механизмы развития и поддержания патологического процесса. Уменьшение площади микроциркуляторного русла и увеличение жесткости артерий приводят к увеличению периферического сопротивления и поддерживают артериальную гипертензию. Нарушения проницаемости сосудистой стенки сопровождаются проникновением в периваскулярные ткани мозга субстанций, вызывающих воспаление. Ишемические и геморрагические повреждения нейроглии сопровождаются нейротрофическими нарушениями, способствующими накоплению в сосудистой стенке патологических белков. Характер микрососудистых повреждений не позволяет объективизировать процесс, опираясь на морфологию сосудов, поэтому инструментальная диагностика основана на косвенных признаках, которые обнаруживаются с помощью методов нейровизуализации (КТ, МРТ) (рис. 2). Субкортикальная лейкоэнцефалопатия служит одним из ключевых признаков [3, 18, 19]. Следы микрокровоизлияний в субкортикальных структурах мозга — наиболее специфичный признак, который можно назвать биомаркером БМС (см. рис. 2, А). Лобарные гематомы (см. рис. 2, В) с тяжелой клинической картиной геморрагического инсульта — относительно редкое, но крайне неблагоприятное осложнение БМС.

Демиелинизация как результат хронической ишемии обнаруживается в зонах смежного кровоснабжения, где мелкие артерии лептоменингеальных артерий встречаются с конечными ветвями глубоких проникающих

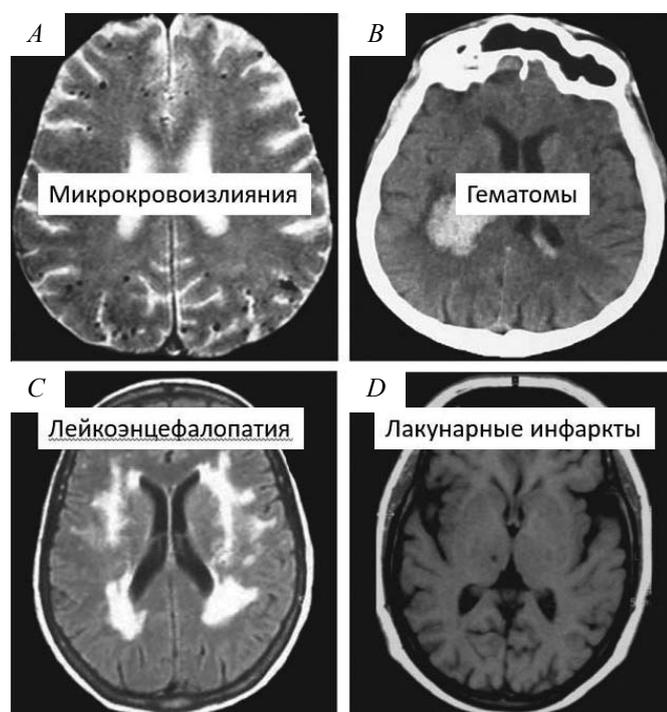


Рис. 2. Нейровизуализация: признаки БМС: А — микрокровоизлияния; В — внутримозговая гематома; С — лейкоэнцефалопатия; D — лакунарные инфаркты

Fig. 2. Neuroimaging: signs of SVD: A — microbleeds; B — intracerebral hematoma; C — leukoencephalopathy; D — lacunar infarctions

внутричерепных артерий (см. рис. 2, С). Расширение периваскулярных пространств свидетельствует о развитии атрофических процессов и уменьшении массы мозга. Двустороннее симметричное поражение характерно для БМС и объясняет важные клинические проявления, такие как псевдобульбарные симптомы. Дезинтеграция структур головного мозга в результате системных двусторонних повреждений проводящих путей является важной причиной нейрокогнитивных нарушений. Множественные лакунарные инфаркты — другой важный морфологический признак БМС (см. рис. 2, D). Механизм очаговых ишемических повреждений мозга связан с не тромботической окклюзией мелких артерий и эпизодами острой церебральной ишемии.

Клинические проявления церебральной болезни мелких сосудов и принципы диагностики

Когнитивное снижение является частым и наиболее характерным для БМС клиническим синдромом. Это самая частая причина возрастного когнитивного дефицита. У больных старших возрастных групп БМС чаще всего ассоциируется с АГ и СД. Степень когнитивных расстройств может быть разной, но в отличие от болезни Альцгеймера процесс развивается довольно медленно и нарушения высших корковых функций всегда сочетаются с очаговыми неврологическими симптомами. Очаговая неврологическая симптоматика — облигатный признак БМС. На ранних стадиях это рефлексы орального автоматизма и легкие мозжечковые симптомы, на поздних — псевдобульбарный синдром и экстрапиримидные симптомы, похожие на паркинсонизм [3, 4, 8]. Лакунарные и малые инсульты — типичная картина острых нарушений мозгового кровообращения при БМС. Обычно это кратковременные геми- и монопарезы, нарушения стволовых функций, мозжечковый синдром. «Парциальная» неврологическая симптоматика (только двигательные или только чувствительные расстройства) типична для БМС. Мелкие внутричерепные кровоизлияния обычно протекают бессимптомно и без визуализации мозга не обнаруживаются. Лобарные гематомы чаще встречаются у больных с неконтролируемой АГ, употребляющих алкоголь. Типичная клиническая картина геморрагического инсульта с формированием внутричерепной гематомы — внезапное начало, судорожный синдром, кома, гемиплегия.

Принято различать три стадии клинических проявлений БМС (табл. 2).

Лабораторные исследования не играют решающей роли в диагностике заболевания, но могут указать на важные механизмы повреждения микроциркуляторного русла [16, 19]. Например, значительное повышение гликированного гемоглобина укажет на вероятность диабетической микроангиопатии. Если не удастся обнаружить ассоциированных с БМС сердечно-сосудистых заболеваний, то генетические исследования могут пролить свет на генез сосудистого синдрома. Однако клиническая картина демонстрирует наиболее значимые признаки болезни. Нейропсихологическое исследование способно

Таблица 2. Основные клинические синдромы и стадии БМС (по L. Pantoni, 2010)
Table 2. Main clinical syndromes and stages of SVD (according to L. Pantoni, 2010)

Клинические признаки Clinical signs	Начальная стадия Initial stage	Промежуточная стадия Intermediate stage	Терминальная стадия Terminal stage
Когнитивные расстройства Cognitive disorders	Легкое когнитивное снижение Mild cognitive impairment	Клинически значимые когнитивные расстройства Clinically significant cognitive disorders	Деменция Dementia
Функции сфинктеров и функции тазовых органов Bladder and bowel function (constrictor muscles and pelvic organs function)	Норма или императивные позывы Norm or urgency	Эпизодическое недержание Incidental incontinence	Полное отсутствие контроля за органами выделения Complete lack of control over elimination organs
Походка Gait	Нормальная или немного замедленная Normal or slightly slowed	Нарушена осанка или апраклическая походка Altered posture or apraxic gait	Прикован к постели Bedridden
Псевдобульбарные симптомы Pseudobulbar symptoms	Отсутствуют или отдельные симптомы Absence of symptoms or isolated symptoms	Дисфагия, дизартрия, насильственный смех и плач Dysphagia, dysarthria, involuntary laughter and crying	Грубые нарушения глотания и речи Severe swallowing and speech disturbances
Повседневная жизненная активность Daily vital activities	Независимость или небольшие затруднения Independence or minor difficulties	Необходимость в постоянной посторонней помощи Constant need for assistance	Полное отсутствие самостоятельности Complete lack of self-reliance

обнаружить ранние признаки когнитивного снижения и является надежным методом диагностики БМС, если результаты исследования подтверждаются результатами нейровизуализации.

Традиционные и перспективные методы лечения

Тенденция обособления БМС в группе цереброваскулярных заболеваний нашли отражение в МКБ XI, где обнаруживается группа 8B22.2 — синдромы цереброваскулярной вазоконстрикции, в которой выделяются несколько основных патогенетических вариантов БМС (амилоидная ангиопатия, гипертензивная ангиопатия и др.). Однако раздела, который назывался бы цБМС, в международной классификации болезней нет. Принципиально важно, что клинические формы БМС уже не относятся прямо к ASCVD, что приводит к изменению лечебных стратегий. В клинических рекомендациях по профилактике транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта основное направление лечения предполагает воздействие на атеросклеротические изменения сосудов. В качестве препаратов первой линии для больных с признаками БМС и высоким риском лакунарного инсульта предлагаются тромбоцитарные антиагреганты, статины и антигипертензивные препараты [3, 20, 21]. Действительно, все три направления лечения таких больных имеют патогенетическое основание. Хотя тромбозы играют меньшую роль в патогенезе микроциркуляторных нарушений, некоторые препараты этой группы обладают способностью расширять мелкие артерии и препятствовать пролиферации элементов сосудистой стенки (цилостазол, пентоксифиллин). Может быть, нарушения липидного обмена и не играют важной роли в патогенезе БМС, но статины подавляют системное воспаление в сосудистой стенке, а это важное звено в развитии болезни. Наконец, антигипертензивная тера-

пия (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, сартаны) уменьшают гемодинамические нагрузки на мелкие сосуды и способствуют сохранению и восстановлению функций эндотелия. С учетом нейрометаболических механизмов БМС влияние на обменные процессы, реологические свойства крови и вазодилатация представляются важными элементами медикаментозной терапии.

Немедикаментозная коррекция ФР представляется необходимым условием успешного лечения. Питание с ограничением соли и сахара, регулярные умеренные физические нагрузки, способствующие улучшению микроциркуляции, отказ от употребления алкоголя и курения табака — профилактические и лечебные меры, способные оказывать существенное влияние на состояние мелких сосудов.

Можно сформулировать основные цели лекарственной терапии БМС:

- лечение заболеваний, ассоциированных с БМС (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз);
- ангиопротекция — улучшение функций эндотелия;
- вазодилатация и улучшение микроциркуляции;
- подавление системного воспалительного процесса;
- нейрометаболическая поддержка;
- симптоматическая терапия.

Не существует общепринятых представлений о медикаментозной ангиопротекции. С этой целью применяют витаминные комплексы, сулодексид, антиоксиданты, полиненасыщенные жирные кислоты и другие лекарства, которые оказывают влияние на состояние эндотелия и укрепляют сосудистую стенку со всеми ее мышечными и соединительно-тканевыми элементами. Современные антигипертензивные препараты с этих позиций несомненно обладают ангиопротективными

свойствами. Расширение мелких артерий является традиционным способом компенсировать уменьшение площади микроциркуляторного русла. Обычно для этого применяются блокаторы кальциевых каналов (циннаризин). В отдельных исследованиях нейроспецифичный блокатор кальциевых каналов нимодипин показал обнадеживающие результаты у больных с мультифокальной деменцией [21]. Способностью расширять мелкие сосуды обладают и дилипидамол и более современный препарат сходного механизма действия цилостазол (упоминается в клинических рекомендациях). Попытки получить эффективную вазодилатацию предпринимаются с использованием нитратов и донаторов оксида азота. Изосорбида мононитрат, цилостазол или комбинацию нитратов и цилостазола назначали больным, перенесшим лакунарный ИИ, и через 4 года сравнивали динамику нарушений когнитивных функций [16]. Больные, получавшие нитраты и цилостазол, имели достоверно лучшие результаты. Недостатком такой стратегии можно считать плохую переносимость лечения. Головные боли на фоне приема нитратов и цилостазола — частое нежелательное явление, которое препятствует длительному применению препаратов этой группы.

Хорошо зарекомендовали себя в клинической практике сосудодилататорные препараты с нейропротективным эффектом растительного происхождения — алкалоиды и лекарственные препараты, созданные на их основе. Это не новая терапевтическая традиция. Кофеин — один из первых наиболее известных алкалоидов с выраженным сосудорасширяющим эффектом, а пентоксифиллин (производное ксантина) — препарат, получивший широкое применение в клинической практике. Ницерголин (сермион) продемонстрировал впечатляющие результаты у больных с когнитивными нарушениями гетерогенной природы (гипертонической, диабетической энцефалопатией, болезнью Альцгеймера) [22–26].

Обсуждается вопрос применения лекарственных препаратов, способных подавлять хроническое воспаление — один из важных компонентов патогенеза БМС.

Перспективными можно считать направления лечения больных БМС протеолитическими ферментами, способными оказывать влияние на состояние межклеточного матрикса. Папаин и синтетические тромболитики в предварительных исследованиях показали обнадеживающие результаты, но схемы клинического применения этой группы лекарственных средств требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Цереброваскулярные заболевания занимают ведущее место среди причин стойкой утраты трудоспособности и составляют важную социальную и медицинскую проблему последних десятилетий. С увеличением средней продолжительности жизни нейрокогнитивные расстройства играют все более важную роль в структуре ЦВЗ. Результаты научных исследований последних лет показали, что в структуре цереброваскулярной патологии значительное место занимают синдромы, связанные с патоло-

гией микроциркуляторного русла системы кровообращения. БМС — относительно новое клиническое понятие, которое объединяет гетерогенные цереброваскулярные синдромы, связанные с патологией мелких артерий, капилляров и венул. Когнитивные нарушения являются наиболее характерным клиническим проявлением БМС. Лакунарные ИИ составляют не менее 25% всех острых нарушений мозгового кровообращения. Кровоизлияния в мозг и внутримозговые гематомы — это третий характерный для БМС клинический синдром.

Новые данные о патогенезе БМС свидетельствуют об участии в патологическом процессе металлопротеиназ, определяющих состояние межклеточного матрикса сосудистой стенки. Профилактические и лечебные цели в связи с новыми данными о механизмах развития гиалиноза, фибронекроза и нарушений проницаемости ГЭБ принципиально изменили лечебные стратегии. Наряду с применением антигипертензивной и антитромбоцитарной терапии важные цели лечения сосредоточились вокруг вазодилататоров различных фармакологических групп и эффективных нейрометаболических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Turan N., Zaidat O, Gary S. Stroke prevention in symptomatic large artery intracranial atherosclerosis practice advisory report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*. 2022;98:486–498. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200030
2. Li L., Scott C., Rothwell P. Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century population-based study and systematic review. *Stroke*. 2020;51:00–00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID: 20610345
4. Greenberg S.M. Small vessels, big problems. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:1451–53.
5. Beltrán Romero L.M., Vallejo-Vaz A.J., Muñoz Grijalvo O. Cerebrovascular Disease and Statins. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:778740. DOI: 10.3389/fcvm.2021.778740. PMID: 34926626; PMCID: PMC8674469
6. Baloh R.W., Ying S.H., Jacobson K.M. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch. Neurol*. 2003;60:835–39.
7. Esin R.G., Esin O.R., Khairullin I.Kh. Small vessel disease: pathogenic subtypes and possible therapeutic strategies. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):104–108.
8. Vonsattel J.P., Myers R.H., Hedley-Whyte E.T., Ropper A.H., Bird E.D., Richardson E.P. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann. Neurol*. 1991;30:637–49.
9. Mitchell G.F., Powell J.T. Arteriosclerosis: a primer for “in focus” reviews on arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2020;40(5):1025–1027. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314208. PMID: 32320295; PMCID: PMC7737359
10. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white matter lesions and cognition. *Curr. Opin. Neurol*. 2007;20:390–97
11. Frąk W., Wojtasińska A., Lisińska W., Młynarska E., Franczyk B., Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1938. DOI: 10.3390/biomedicines10081938. PMID: 36009488; PMCID: PMC9405799

12. Madonna R., Balistreri C.R., Geng Y.J., De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul. Pharmacol.* 2017;90:1–7. DOI: 10.1016/j.vph.2017.01.004. PMID: 28137665
13. Wong N.D., Budoff M.J., Ferdinand K., Graham I.M., Michos E.D., Reddy T., Shapiro M.D., Toth P.P. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am. J. Prev. Cardiol.* 2022;10:100335.
14. Hájová E. Matrix metalloproteinases: their biological function and clinical implications. *Bratisl. Lek. Listy.* 2005;106(3):127–32.
15. Parks W.C., Wilson C.L., Lopes-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004;4(8):617–29.
16. Wardlaw J.M., Woodhouse L.J., Mhlanga I.I. et al. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the lacunar intervention trial-2 (LACI-2) randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* Published online May 24, 2023. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1526
17. Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K., Hayashi M., Kasai T., Ohsa K. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke.* 2002;33:297–305.
18. Tyuzikov I.A., Smirnov A.V., Smirnova L.V., Lesnikova I.V. Non-classical effects of sildenafil in clinical medicine: an interdisciplinary approach. *Meditsinsky Sovet.* 2018;21:192–202. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-192-202
19. Newby A.C. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationships to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28(12):2108–14
20. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста». 2020. ID KP: 617. [Clinical recommendations “Cognitive disorders in the elderly and senile.” 2020. ID KP: 617. (In Russian)]. URL: <https://e-ecolog.ru/docs/Ksqo7YHKWkbTjXdsuVW6i?ysclid=lvj0p09g6v727493898>
21. Pantoni L., Rossi R., Inzitari D., Bianchi C., Beneke M., Erkinjuntti T., Wallin A. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J. Neurol. Sci.* 2000;175(2):124–34. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00300-2. PMID: 10831773
22. Coleman C.I. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2012;5:356.
23. Fioravanti M. et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014;4:e005090. DOI:10.1136/bmjopen-2014-005090
24. Winblad B., Bonura M.L., Rossini B.M., Battaglia A. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Clin. Drug. Investigation.* 2001;21(9):621–632.
25. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug. Investig.* 2008;28(9):533–52. DOI: 10.2165/00044011-200828090-00001
26. Perez D.M. α_1 -Adrenergic receptors in neurotransmission, synaptic plasticity, and cognition. *Front Pharmacol.* 2020;11:581098. DOI:10.3389/fphar.2020.581098. 5

Поступила 18.10.2023
Принята в печать 24.11.2023

Информация об авторах

Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, консультант центра инновационной медицины Российского нового университета, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве
Сапроненкова Ольга Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Evgeny A. Shirokov — Dr of Sci. (Med.), Professor, Consultant of the Center for Innovative Medicine of the Russian New University, Associate Professor of the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)
Olga A. Sapronenkova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)