

# ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КАК ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ: РОЛЬ ПОРАЖЕНИЯ МАЛЫХ АРТЕРИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

Н.И. Верюгина, Ш.Г. Амикишиев, А.Ш. Чимагомедова, О.С. Левин

кафедра неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

*В статье освещается проблема дисциркуляторной энцефалопатии – механизмы ее развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика и фармакотерапия. Особое внимание уделено роли поражения малых артерий в патогенезе заболевания. Приведены данные об эффективности и безопасности микроангиопротектора нафтидрифурила у пациентов с когнитивными и психоастеническими нарушениями на фоне церебральной микроангиопатии.*

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, церебральная микроангиопатия, терапия, нафтидрофурил.

В зарубежной неврологической литературе длительное время было принято ассоциировать цереброваскулярные заболевания с инсультом. Лишь в последние годы, в связи с широким распространением нейровизуализации появились исследования так называемых «скрытых» (covert) или «немых» (silent) вариантов цереброваскулярной патологии, которые выявляются при КТ или МРТ, но не вызывают клиники острого нарушения мозгового кровообращения. При этом «молчаливо» предполагается, что речь идет не о бессимптомных состояниях, а скорее о медленно прогрессирующих состояниях, рано или поздно приводящих, по крайней мере, в части случаев, к тяжелой инвалидизации.

В нашей стране, начиная с 1957 г. (задолго до наступления эпохи нейровизуализации), близкое состояние было принято обозначать как «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП). Причем термин «энцефалопатия», по сути, восходил к работам Отто Бинсвангера и Алоиза Альцгеймера, представивших описание «подкорковой артериосклеротической энцефало-

патии» (артериосклеротической дегенерации головного мозга).

Исходя из представления, что постепенно прогрессирующие диффузные изменения мозговой ткани могут быть обусловлены медленно нарастающим ухудшением кровоснабжения мозга («дисциркуляцией» крови) при ряде заболеваний сосудистой системы, невролог Гарун Ахметович Максудов и нейропсихолог Владимир Михайлович Коган выдвинули концепцию «дисциркуляторной энцефалопатии» ДЭП, которая для того времени была большим шагом вперед. Конечно, трудно говорить о полном соответствии данных терминов, учитывая к тому же, что в одном случае диагноз основывался на клинических данных, а в другом — преимущественно на нейровизуализации. Более того, в 50–60-х годах вопросы поражения мелких церебральных сосудов были плохо разработаны, и ключевым фактором развития ДЭП считалась патология крупных магистральных артерий головы, приводившая к «дисциркуляции» в зонах смежного кровоснабжения.

Тем не менее, в последние годы наметилась конвергенция между этими подходами в связи с появлением концепции церебральной микроангиопатии (ЦМА) — «болезни малых мозговых сосудов», которая позволяет объяснить многие особенности клиники ДЭП и делает возможной своего рода модернизацию («ребрендинг») традиционной концепции ДЭП, основываясь на новейших достижениях как зарубежных, так и отечественных специалистов, и выводя проблему хронической цереброваскулярной патологии на современный уровень.

Следует также отметить, что в англоязычной литературе работы Бинсвангера и Альцгеймера, посвященные сосудистой патологии, оставались относительно малоизвестными до появления в 1962 г. статьи знаменитого

канадского нейроморфолога Olszewski, который впервые перевел на английский язык статьи Бинсвангера и Альцгеймера (чем способствовал широкому распространению их взглядов) и дополнительно описал несколько собственных случаев заболевания, подчеркнув важность лакунарных инфарктов в развитии когнитивного снижения. После этого термины «подкорковая артериосклеротическая энцефалопатия» и «болезнь Бинсвангера» стали часто использоваться в западной литературе, особенно после внедрения в клиническую практику компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявивших у значительного числа пожилых больных с хронической цереброваскулярной патологией и когнитивными нарушениями диффузное поражение белого вещества («лейкоареоз»).

### **Дефиниция и синдромальный статус ДЭП**

ДЭП можно определить как хроническую прогрессирующую форму цереброваскулярной патологии, связанную с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга и проявляющуюся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств [1, 2, 3]. Данный термин используется лишь в странах бывшего СССР, странах Восточной Европы, Монголии, что служит основанием для его критики, но предлагаемый вместо него термин «хроническая ишемия мозга» (скорее патофизиологический, чем клинический) имеет еще более узкий диапазон применимости. С одной стороны, указание на «ишемию мозга хроническую» имеется в основном корпусе МКБ-10, но он отсутствует в «Неврологическом приложении к МКБ-10», содержащем более подробный реестр неврологической патологии, а, что еще важнее, он практически не используется в международной клинической научной литературе. Более того, в МКБ-11, недавно принятом ВОЗ, термин «хроническая ишемия мозга» также отсутствует, но предлагаемое название этой рубрики вряд ли можно назвать удачным: «цереброваскулярная болезнь без острых церебральных симптомов». Компромиссными терминами могут быть «хроническая ишемическая энцефалопатия» или, что представляется более удачным, «хроническая сосудистая энцефалопатия».

Цереброваскулярные синдромы можно весьма условно разделить на две группы. Первая группа характеризуется симптомокомплексом при поражении сосудов определенного типа (например, синдром поражения малых мозговых сосудов — ЦМА) или отдельных церебральных сосудов (например, синдром

поражения передней или средней мозговой артерии). Вторую группу цереброваскулярных синдромов следует скорее назвать ангиоцеребральными синдромами. Они указывают на характер поражения вещества мозга: остро локального (транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемический или геморрагический мозговой инсульт), многоочагового или диффузного (острая, подострая или хроническая сосудистая энцефалопатия).

В отличие от инсульта, являющегося формой острой цереброваскулярной патологии, при котором обычно происходит очаговое поражение мозга, ДЭП характеризуется двумя основными особенностями: более постепенным развитием (часто с длительным периодом клинически «скрытого» течения) и мультифокальностью или диффузностью поражения мозга.

### **Эпидемиология**

Реальные показатели распространенности и заболеваемости ДЭП остаются неизвестными. Гипердиагностика ДЭП в нашей стране, в связи с отсутствием четких общепризнанных критериев и «облегченным» подходом к ее диагностике приводит к тому, что диагноз ДЭП ставится практически всем пожилым пациентам. Неудивительно, что общее число больных с ДЭП или аналогичными диагнозами достигает 7 млн человек. По данным западных авторов, умеренные и выраженные когнитивные нарушения цереброваскулярной природы, которые могут отчасти служить эквивалентом ДЭП, выявляются у 16,5 % лиц старше 60 лет [4, 5]. По данным аутопсии, те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживаются у 15–90 % пожилых лиц (в среднем примерно у 40 %), что может соответствовать максимальной распространенности ДЭП в этой возрастной группе [6].

С другой стороны, в исследованиях отечественных и зарубежных ученых накапливаются данные о том, что ДЭП имеет гетерогенный характер и связана с поражением не только мелких сосудов, как считали совсем недавно, но и крупных. Атеросклероз крупных сосудов является одной из основных причин острых нарушений мозгового кровообращения. В то же время, поражение мелких мозговых артерий, преимущественно вызывающее ДЭП и сосудистую деменцию, может быть причиной лакунарных инсультов (ЛИ) (в год в мире регистрируется около 17 млн случаев инсульта; 80 % составляют ишемические). Кроме того, поражение малых мозговых артерий может быть причиной внутримозговых кровоизлияний, составляющих около 15 % от общего числа

инсультов. В данной статье будут рассмотрены механизмы прогрессирующего поражения вещества головного мозга, в том числе вызванные патологией различных типов сосудов.

В результате инсульта, особенно повторного, и ДЭП может развиваться сосудистая деменция, на долю которой (учитывая различные ее формы, связанные с поражением, как малых, так и крупных артерий, а также нарушением свертывания крови) приходится около 45 % случаев деменции (в том числе смешанные случаи с болезнью Альцгеймера (БА) или другими дементирующими нейродегенеративными заболеваниями). Таким образом, большинство больных с деменцией в мире (общее количество около 48 млн человек) страдают БА (около 60 %), а сосудистая деменция занимает второе место, являясь наиболее частым проявлением сосудистого поражения мозга, особенно при поражении малых артерий [7]. При поражении малых артерий в 2 раза возрастают риски инсульта, деменции, делирия и летального исхода [8, 9].

Повреждения, характерные для ДЭП, нередко наблюдаются при визуализации головного мозга у больных с поздним началом БА. У части молодых с дебютом в молодом возрасте, страдающих наследственной формой БА, сосудистые симптомы могут предшествовать основным проявлениям БА на несколько лет.

### Проблемы диагностики ДЭП

Возможность диагностики и изучения ДЭП связана с развитием и широким внедрением в практику методов нейровизуализации, в первую очередь МРТ. При этом сами малые артерии на МРТ не видны, о том, что они поражены, можем судить по результатам их повреждения при визуализации, выявляющей различные варианты вызванного ими поражения мозга (лейкоареоз или диффузное поражение белого вещества, микроинфаркты, микрокровоизлияния). Кроме того, нейровизуализационная картина ДЭП включает лакуны (небольшие полости, заполненные жидкостью), корковый поверхностный сидероз, расширение периваскулярных пространств (криблоры) и уменьшение объема головного мозга [12]. Известно, что с возрастом частота выявления лакун, микрокровоизлияний и криблор существенно увеличивается, причем в большинстве случаев эти изменения бессимптомны. Поэтому диагноз ДЭП невозможно поставить только на основании данных МРТ. Необходимо клиническое подтверждение значимости цереброваскулярного поражения, выявляемого при МРТ.

Криблоры окружают перфорирующие сосуды и функционируют как каналы для удаления жидкости и отходов через, так называемую, глимфатическую систему, соединяющуюся с менингеальной лимфатической системой. Криблоры вокруг перфорирующих сосудов при ДЭП могут быть расширены, и, следовательно, визуализироваться на МРТ. Каждое из изменений при ДЭП взаимосвязаны и имеют тенденцию к одновременному увеличению, поэтому у пациентов с обширным лейкоареозом также может быть много криблор, а также несколько лакун или микрокровоизлияний. Со временем лейкоареоз или лакуны могут распространиться вдоль проекционных волокон [13], приводя к прогрессирующему повреждению белого вещества, локальному истончению вышележащей коры, валлеровской дегенерации [14] и, в конечном счете, к локальному или тотальному уменьшению объема мозга (атрофии) [15].

Синдромальная диагностика ДЭП — лишь первый шаг к нозологическому диагнозу, который отражает ведущую причину цереброваскулярной патологии. Самая частая причина ДЭП — артериальная гипертензия, при которой преимущественно поражаются длинные тонкие центропетальные перфорирующие артерии, следующие от поверхности вглубь к так называемому центрэнцефалону. При этом изменения артериол могут описываться как артериолосклероз, липогиалиноз, фибриноидный некроз, сегментарная артериолярная дезорганизация [16], периартериолярное воспаление [17] или амилоидная ангиопатия [4]. Капилляры и венулы также претерпевают изменения, включая расширение и извитость венул вблизи боковых желудочков [18]. Другие специфические сосудистые изменения возникают при редких моногенных заболеваниях, таких как церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, а также ангиопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией [19].

ДЭП долгое время считалась неуклонно прогрессирующим заболеванием; однако в нескольких недавних исследованиях было показано, что любой из типов нейровизуализационных изменений при ДЭП: лейкоареоз, лакуны или микрокровоизлияния, — может уменьшиться или даже полностью регрессировать. Причины данного феномена окончательно не ясны. Возможно, что на ранних этапах ДЭП изменения могут регрессировать быстрее, чем на поздних [6, 20, 21].

### Проблемы этиологии и патогенеза ДЭП

Большинство спорадических случаев ДЭП являются результатом нарушением баланса между индивидуальной предрасположенностью и резистентностью к действию факторов внешней среды и сосудистых факторов риска. Исследование семейных случаев ДЭП показывает, что даже в отсутствии выявленных генетических мутаций, соответствующие изменения при МРТ (например, обширный лейкоареоз или многочисленные криблурсы), часто наследуются.

Хотя при поражении малых и крупных сосудов мозга выявляются сходные факторы риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), гиперлипидемия), их вклад в поражение мелких артерий значительно меньше, чем в развитие атеросклероза крупных артерий. В связи с этим снижение артериального давления (АД) в клинических исследованиях лишь в малой степени способствовало задержке прогрессирования или регрессу проявлений ДЭП. Хотя факторы риска всегда следует корректировать, один только контроль факторов риска не предотвратит прогрессирование ДЭП.

Традиционно считается, то главный механизм поражения мозга при ДЭП — медленно нарастающая ишемия, ассоциированная с прогрессивно нарастающей окклюзией мозговых артерий. Действительно, некоторые элементы морфологического субстрата ДЭП, например, лакунарные инфаркты, микроинфаркты, очасти лейкоареоз, носят ишемический характер и при различных режимах МРТ соответствуют ишемии, связанной с окклюзией крупных артерий. В силу этого, сосудистый лейкоареоз часто считают следствием низкой (нищенской) перфузии мозга, характеризующейся снижением объемного кровотока по церебральным артериям. Однако до настоящего времени нет доказательств того, что низкий кровоток предшествует развитию морфологических изменений при ДЭП. Скорее следует констатировать, что низкая скорость кровотока вторична по отношению к церебральной атрофии и развитию деменции. При учете степени когнитивного снижения корреляция между кровотоком и другими показателями МРТ практически нивелируется [22, 23]. Напротив, было установлено, что у пациентов с более распространенным лейкоареозом отмечается повышение скорости кровотока [67]. По всей видимости, неспособность поддерживать надлежащий уровень мозгового кровотока в той или иной ситуации может лучше отражать сосудистую дисфункцию, чем кровоток в состоянии покоя.

Таким образом, речь идет, не сколько о долгосрочных параметрах мозгового кровотока, сколько о его изменчивости и динамичности, включая реактивность сосудов, пульсацию артерий, поддержание интактности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Пульсация сосудов (как артерий, так и вен) играет важную роль в лимфатической циркуляции, которая обеспечивает дренаж отходов и поддержание гомеостаза в жидких средах ЦНС.

Мозговой кровоток постоянно изменяется в зависимости от потребностей в питательных веществах и удалении отходов. Реактивность сосудов головного мозга (РСГМ), которая может быть измерена с помощью специальных режимов МРТ, играет особенно важную роль в поражении белого вещества. Показано, что реактивность сосудов в белом веществе меньше, а при более тяжелом поражении белого вещества реактивность замедляется, особенно при перивентрикулярном лейкоареозе, что указывает на нарушение вазодилатации в глубинных отделах мозга [25].

О состоянии сосудов можно судить по так называемой «вазомоции», которая представляет собой спонтанные колебания (не связанные с сердечным ритмом) тонуса и диаметра артерий в нескольких сосудистых бассейнах, которые имеют ритмичный низкочастотный характер (в диапазоне от 0,05 до 0,2 Гц). Предполагается, что эти колебания являются эндотелий-зависимыми [26]. Несколько эндотелиальных факторов также могут быть важны для вазомоции, включая систему оксида азота (NO) [26], потенциально связанную с патогенезом ДЭП.

Эластичность внутренней сонной артерии обеспечивает снижение системного артериального пульсового давления во избежание повреждения внутримозговых сосудов и вещества головного мозга. Пульсация отражает эластичность сосудистого русла и связана с сердечным ритмом; она также обеспечивает транспорт лимфатической системы. В ряде исследований показано, что повышенное системное пульсовое давление, индекс пульсации сонных артерий и скорость пульсовой волны независимо связаны с выраженностью лейкоареоза [27, 28]. Повышенная жесткость сосудов коррелирует с численностью расширенных периваскулярных пространств в базальных ганглиях [29], что указывает на их растяжение и, возможно, замедление в них тока жидкости.

Пульсацию внутричерепных артерий, венозных синусов и ликвора можно измерить с помощью фазово-контрастной МРТ [30]. У пациентов со спорадической ДЭП

повышенная пульсация в венозных синусах была связана с более выраженным лейкоарезом [30], а большее количество расширенных периваскулярных пространств было связано со снижением пульсации ликвора в большом затылочном отверстии [25]. Ликвор омывает и амортизирует мозг внутри черепа, но также имеет решающее значение для выведения метаболических отходов через глимфатическую и менингеальную лимфатическую системы [31]. Поэтому, считается, что поступление ликвора в периваскулярные пространства имеет важное значение для поддержания мозга в здоровом состоянии, а сниженная величина пульсации ликвора с каждым сердцебиением в большом затылочном отверстии, наблюдаемая на МРТ у пациентов с более выраженной ДЭП, указывает на меньшее промывание в полости черепа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [25].

Уже упоминалось, что глимфатическая система представляет собой периваскулярный транзитный канал для ликвора, обеспечивающий выведение отходов из мозга. Дренаж отходов и растворенных веществ происходит в три этапа: (1) приток, обусловленный перемещением ликвора из периартериального компартамента в интерстициальную жидкость; (2) смешанная с ЦСЖ интерстициальная жидкость в нейропиле выводит растворенные отходы в перивенозные каналы; (3) выход растворенных отходов из перивенозных каналов в менингеальные лимфатические (м-лимфатические) сосуды, дренирующиеся в шейные лимфатические узлы [31]. Метаболические отходы из головного мозга, включая растворимый  $\beta$ -амилоид, тау-протеин [32] и лактат [33], транспортируются через г/м-лимфатические сосуды главным образом в глубокие шейные лимфатические узлы, в том числе через назальные лимфатические сосуды. Таким образом, функционирование г/м-лимфатических систем с оттоком в глубокие шейные лимфатические узлы имеют ключевое значение для дренажа «отходов» головного мозга и потенциально участвуют в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая ДЭП. Хотя механизм контроля г/м-лимфатических систем до конца не изучен, выявлено влияние на него пульсации сосудов [34], вазомоции [35], дыхания [36], цикла сон-бодрствование [37].

Ключевой сосудистой функцией является защита окружающей среды клеток путем контроля поступления жидкостей, электролитов, белков, липидов и клеток в мозг. Движение жидкости, молекул и клеток через ГЭБ является сложным процессом, включающим множество активных, пассивных, эндо- и экзоцитотических процессов [38]. С возрастом нормальный

ГЭБ становится более проницаемым для водорастворимых веществ [39], в то время как трансцитоз белков посредством рецепторного транспорта через ГЭБ уменьшается, тем самым изменяя состав компонентов крови, достигающей паренхимы мозга [38]. Возможно предположить, что возрастная недостаточность ГЭБ отражает «изнашивание» множества элементов: хроническое повреждение эндотелиальных клеток, несостоятельность межклеточных плотных или щелевых контактов, изменение трансцитоза [38], функции перицитов [39], а также вторичное повреждение сосудистой стенки и периваскулярное повреждение. Незначительное увеличение проницаемости ГЭБ, по сравнению с процессами нормального старения, происходит при ДЭП и деменции, хотя не до конца понятно, является ли дисфункция ГЭБ первичной или вторичной [6].

Повышенная проницаемость ГЭБ была продемонстрирована в поперечных исследованиях у пациентов с лакунарными инсультами (ЛИ) (в бассейне мелкого сосуда), по сравнению с пациентами с инсультом в бассейне крупного сосуда [40], а также в области лейкоареоза, по сравнению с нормальным белым веществом [41]. Патоанатомически в качестве доказательства повышенной проницаемости ГЭБ в зонах ГБВ выявляются компоненты крови (фибриноген) [42]. В белом веществе нормального вида проницаемость ГЭБ увеличивается по мере приближения к зоне лейкоареоза [43]. Повышение проницаемости ГЭБ также соответствует снижению кровотока вокруг зоны лейкоареоза у пациентов с ДЭП. Предшествует ли повышение проницаемости ГЭБ или происходит одновременно с нарушением контроля МК, в настоящее время неясно.

На экспериментальной модели показано, что утрата белка *Atp11b* влечет за собой эндотелиальную дисфункцию и способствует повышению проницаемости ГЭБ, что снижает уровень эндотелиальной NO-синтазы и NO (что приводит к нарушению реактивности сосудов), нарушает созревание клеток-предшественников олигодендроцитов и образование миелина (что приводит к уязвимости белого вещества к повреждениям) у людей с плохо леченной гипертензией, СД или курением [44].

Таким образом, хотя повреждения при ДЭП несомненно связаны с сосудистыми факторами риска, атеросклеротические или тромбоземболические патологические процессы не играют решающую роль в развитии ДЭП. Накапливается все больше данных о том, что сужение просвета мелких сосудов, тромботическая окклюзия и, как следствие, ишемия могут возникать вторично по мере прогресси-

рования повреждения сосуда, однако ишемия сама по себе не является основной причиной изменений сосудистой стенки, эндотелия, белого вещества и периваскулярных изменений. Большинство спорадических случаев ДЭП обусловлено церебральной эндотелиальной дисфункцией, врожденной или приобретенной, которая проявляется нарушением реактивности сосудов, нарушением гематоэнцефалического барьера, изменением артериальной и венозной пульсации, а также нарушением глимфатического транспорта и выведения отходов.

Низкий уровень образования и социально-экономического статуса в молодом и среднем возрасте повышают риск развития ДЭП в более позднем возрасте, указывая на то, что ДЭП возникает не только под воздействием сосудистых факторов риска в среднем и позднем возрасте, но и под воздействием некоторых факторов раннего возраста. Предполагают, что дисфункция эндотелиальных клеток способна препятствовать созреванию клеток-предшественников олигодендроцитов и образованию миелина и способствует уязвимости белого вещества в более старшем возрасте. Эндотелиальная дисфункция приводит к сбою систем управления энергией, циркуляции жидкости, влияет на миелинизацию, тем самым повышая уязвимость мозга к повреждениям, и поддерживает персистирующий нейровоспалительный процесс.

### Лечение

#### Антиагрегантная терапия

В исследовании ASPREE оценивалась первичная профилактика 100 мг аспирина по сравнению с плацебо у 19114 здоровых людей в возрасте 70 лет и старше в течение 5 лет. По результатам не было обнаружено влияния на риск развития ишемического инсульта (отношение шансов (ОШ) 0,89, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,11), деменции (ОШ 0,98, 95 % ДИ 0,83–1,15), инвалидизации (ОШ 0,85, 95 % ДИ 0,70–1,03) [52]. Но при этом, препарат увеличивал риск развития внутримозгового кровоизлияния (ОШ 1,5, 95 % ДИ 1,11–2,02) и смертности (ОШ 1,14, 95 % ДИ 1,01–1,29). Таким образом, назначение аспирина пожилым людям с ЦМА, у которых в анамнезе не было инсульта или сердечно-сосудистых заболеваний, вряд ли принесет пользу и может причинить вред.

Исследование Holcombe A., Ammann E., Espeland M.A. и соавт. на 1365 женщинах со средним возрастом 77 лет продемонстрировало, что прием аспирина в течение 8 лет в

сравнении с плацебо не влиял на замедление прогрессирования диффузного поражения белого вещества (ДПБВ).

Исследование SPS3 с периодом наблюдения 3,5 года после перенесенного ЛИ, показало, что двойная антиагрегантная терапия по сравнению с монотерапией антиагрегантными препаратами увеличивает смертность и не предотвращают повторный инсульт или развитие когнитивного расстройства.

В исследовании CHANCE, в котором проводилась трехнедельная двойная антиагрегантная терапия по сравнению с монотерапией с целью вторичной профилактики у 787 пациентов с ЛИ, не было выявлено влияние на рецидив инсульта, прогрессирование ДПБВ или функциональный исход через 3 месяца.

В исследовании PICASSO сравнивали аспирин с цилостазолом у пациентов с ишемическим инсультом и предшествующим внутримозговым кровоизлиянием или множественными микрокровоизлияниями. Разницы в изменении объема ДПБВ между группой пациентов, принимавших аспирин (n = 254) и в группе цилостазола (n = 251) не было выявлено. Цилостазол снижает частоту инсульта у пациентов с легкими или умеренными изменениями белого вещества, но не у пациентов с тяжелыми изменениями белого вещества, что позволяет предположить, что цилостазол может быть эффективным на ранних стадиях ЦМА [22].

Систематический обзор применения цилостазола во вторичной профилактике инсульта показал снижение риска (включая меньшее внутримозговое кровоизлияние) и лучшую профилактику инсульта по сравнению с плацебо или другими отдельными антиагрегантами. Но, стоит отметить, что практически все исследования проводились на пациентах азиатской расы и, возможно, препарат не будет обладать такой же эффективностью у лиц других национальностей.

И при назначении пациентам антиагрегантов с ЦМА, стоит обращать внимание на наличие и количество церебральных микрокровоизлияний (ЦМК). Так как есть доказательства того, что антиагреганты связаны с повышенным риском возникновения внутримозгового кровоизлияния. Также это было подтверждено другим исследованием, где отмечалось, что у пациентов с ишемическим инсультом, получавших антитромботические препараты, повышенное количество ЦМК было связано с повышенным риском последующего внутримозгового кровоизлияния (ВМК) (0,6 % — без ЦМК, 1,9 % — 1 ЦМК, 4,6 % 2–4 ЦМК и 7,6 % — ≥ 5 ЦМК).

Также недавно был проведен ретроспективный анализ 300 пациентов с наличием и отсутствием ЦМК, принимавших антиагреганты. Результаты показали, что риск развития ВМК выше в группе больных, принимавших аспирин или клопидогрел.

Антитромботическая терапия рекомендована для снижения риска повторного инсульта у пациентов с ТИА, перенесенным некардиоэмболическим ишемическим инсультом. А доказательств первичной профилактики лакунарного инсульта аспирином при ЦМА не достаточно. И необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить эффективность и безопасность аспирина или клопидогрела или других антиагрегантов при ЦМА, как с целью первичной, так и вторичной профилактики. К тому же, учитывая недостаточную эффективность аспирина с целью снижения риска рецидива повторного ЛИ, можно предположить, что в основе патофизиологии ЛИ при ЦМА не является атеротромбоэмболическое происхождение, а причина в других механизмах дисфункции сосудов. Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H. и соавт. заявляют, что не рекомендуется использовать антитромбоцитарные препараты с целью первичной профилактики у пациентов с ЦМА, в случае если нет других показаний для приема антиагрегантов. А также на основании многих исследований эксперты считают, что использование антитромбоцитарных препаратов для предотвращения прогрессирования ЦМА может быть вредным для пожилых пациентов (от 70 лет и старше), в случае если нет других показаний для приема антиагрегантов.

### **Антигипертензивная терапия**

Даже адекватная антигипертензивная терапия (АГТ), по-видимому, не предотвращает развитие ДЭП или ее прогрессирование при выраженной предрасположенности к поражению сосудов. Мета-анализ проспективных наблюдений показывает, что риск когнитивных расстройств, связанных с гипертензией в среднем возрасте, повышается всего в 1,2–1,5 раз. При этом, устранение гипертензии само по себе не устраняет риска других факторов, связанных с ДЭП, прежде всего вариабельности АД, сочетания гипертензии с гипотензией (особенно с ортостатической и постпрандиальной), высокого пульсового давления, самого пожилого возраста.

Самый крупный мета-анализ популяционных продольных когортных исследований ( $n = 31090$ , возраст  $> 55$  лет, период наблюдения от 7 до 22 лет) показал, в группе больных с высоким АД (более 140 мм. рт. ст.), которые

принимали хотя бы один антигипертензивный препарат, ниже риск развития деменции, чем в группе больных, которые имели высокое АД и не принимали антигипертензивный препарат (отношение рисков (ОР) 0,88, 95 % ДИ 0,79–0,98). Статистических сравнений одного класса препаратов с другими не проводилось.

Другой систематический обзор 27 длительных исследований не обнаружил четких доказательств снижения деменции для любого антигипертензивного препарата по сравнению с плацебо у участников в возрасте  $> 65$  лет, а также каких-либо доказательств превосходства одного класса препаратов над другими.

В исследовании SPRINT-MIND ( $n = 9361$ ), целевое снижение АД (систолическое АД (САД)  $< 120$  мм. рт. ст.) наблюдался более низкий риск развития умеренных когнитивных нарушений или деменции.

Wardlaw J.M., Debette S., Jokinen H. и соавт. изучили влияние АГТ на ЦМА на основании большинства проведенных исследований. Пришли к выводам, что высокое АД (САД и диастолическое АД [ДАД]), а также вариабельность АД, были связаны с тяжестью ДПБВ и прогрессированием ДПБВ. Все члены группы предлагают следующее: АД следует надлежащим образом контролировать и хорошо контролировать. При условии, что АД хорошо контролируется, мы не можем рекомендовать какое-либо специфическое антигипертензивное лечение. Хотя более интенсивное снижение АД в сравнении с целевыми АД  $< 140$  мм. рт. ст. связано с более медленным прогрессированием ДПБВ. Но при этом надо иметь в виду, что артериальная гипотензия приводит к более быстрому прогрессированию ЦМА. И поэтому в настоящий момент не стоит добиваться целевых показателей АД у пациентов с ЦМА ниже  $< 120$  мм. рт. ст.

### **Гиполипидемическая терапия**

В исследовании Zhang и соавт. была проведена оценка влияния гиполипидемической терапии розувастатином в дозировке 10 мг в сравнении с плацебо на клинические исходы ЦМА. РКИ выявило более низкое увеличение объема ДПБВ в группе розувастатина по сравнению с контрольной группой. По сравнению с группой розувастатина, в группе плацебо были новые случаи развития лейкоареоза — по шкале FAZEKAS больше 2 ст. (ОР 2,15, 95 % ДИ 1,44–3,20;  $p < 0,001$ ) и новых лакун (ОР 1,86, 95 % ДИ 1,12–3,08;  $p = 0,016$ ). Не наблюдалось значительного влияния розувастатина на риск возникновения новых микрокровоизлияний.

Мок и соавт. в исследовании ROCAS RCT обнаружили влияние приема 20 мг симвастатина в сутки по сравнению с плацебо на прогрессирование ДПБВ у 208 пациентов с гемодинамически незначимым стенозом внутренней сонной артерии (ВСА). У нескольких пациентов с высокой тяжестью ДПБВ (2–3 ст.) были некоторые свидетельства снижения прогрессирования лейкоареоза у пациентов, получавших симвастатин ( $p = 0,019$ ).

Другое проспективное исследование, проведенное на 474 пациентах, разделенных на группы с когнитивными нарушениями и без когнитивных нарушений, которым было выполнено сканирование МРТ для оценки лакун, микрокровоизлияний и ДПБВ после 2-х летнего наблюдения показало, что использование статинов было связано со снижением риска возникновения лакун (ОШ 0,15, 95 % ДИ 0,04–0,61), но не с прогрессированием лейкоареоза (ОШ 1,09, 95 % ДИ 0,53–2,28) или с появлением новых микрокровоизлияний. (ОШ 1,81, ДИ 0,73–1,99).

#### **Гипогликемическая терапия**

Известно, что СД является фактором развития ЦМА. В нескольких популяционных исследованиях диабет неоднократно, но непостоянно, ассоциировался со степенью ДПБВ или с их прогрессированием. Более того, маркеры диабетической микроангиопатии сетчатки или почек, а также диабетической нейропатии также связаны с большей степенью ДПБВ. В исследовании, проведенном в Манхэттене, на пациентах, не страдающих деменцией,  $HbA_{1c}$  являлся маркером, который был связан с большим количеством инфарктов головного мозга, тяжестью ДПБВ, атрофией мозга. И наоборот, другие исследования показывают, что продолжительность диабета, вариабельность глюкозы, но не уровень  $HbA_{1c}$ , имеют решающее значение в развитии проявлений ЦМА.

Исследование на 3950 пациентов с СД показало, что использование инсулина по сравнению с отсутствием его в терапии СД было связано с повышенным риском развития деменции и более значительным снижением когнитивной функции. В этом же исследовании не было никакой связи между употреблением сульфонилмочевины и возникшей деменцией, а вот использование метформина было связано с увеличением частоты случаев деменции.

Наконец, есть некоторые данные наблюдательных исследований, что диабет или высокий уровень глюкозы в плазме в течение длительного периода времени вредны для мозга и могут способствовать развитию ЦМА. Есть также некоторые свидетельства того, что

длительная гипергликемия может способствовать снижению когнитивных функций у таких пациентов. Также стоит уделять внимание, чтобы у пациентов не развивались эпизоды гипогликемии, которые также влияют на когнитивную функцию.

В подисследовании ACCORD-MIND, из 502 человек с диабетом, наблюдаемых в течение 40 месяцев, прогрессирование ДПБВ не различалось между интенсивным лечением с целевым  $HbA_{1c} < 6\%$  и стандартным лечением с целевым  $HbA_{1c}$  от 7 до 8 % ( $p = 0,917$ ). Другое исследование выявило, что в группе интенсивного контроля гликемии через 40 месяцев интенсивного лечения СД развитие лейкоареоза было меньше, чем в контрольной группе.

Также в арсенале эндокринологов имеется препарат дулаглутид, который помимо сахароснижающего действия обладает кардиопротекторным действием. В настоящий момент также изучается его влияние на когнитивную функцию. В исследовании REWIND оценивалось влияние дулаглутида на когнитивную функцию у больных с СД 2 типа (СД2). Исследование проводилось на 9901 участниках, которые были случайным образом разделены на две группы: принимавших дулаглутид и принимавших плацебо. Оценивалась когнитивная функция у этих больных по шкале MoCA. Результаты исследования показали, что риск когнитивных нарушений снизился на 14 % у тех пациентов, кому назначался дулаглутид (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,79–0,95;  $p = 0,0018$ ). Однако исследований о влиянии на ЦМА этого препарата не было.

Применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина зарезервировано у пациентов с ДЭП, достигших стадии легкой деменции или переходного когнитивного синдрома, объединяющего умеренное когнитивное расстройство с высоким риском конверсии в деменцию и легкую деменцию. В исследованиях мемантина показано, что препарат больше действует на пациентов, не имеющих макроповреждений по данным МРТ, т.е. либо у больных с поражением малых сосудов, либо в смешанных случаях при сочетании ДЭП и БА.

Ницерголин. В исследование, проведенное в 1990–1995 годах, был включен 61 пациент с артериальной гипертензией с лейкоареозом на КТ головного мозга без клинических признаков когнитивных или неврологических расстройств. Пациенты были рандомизированы и двойным слепым методом распределены по ницерголину 60 мг/сутки или плацебо. Влияние на когнитивную функцию было незначимым.

Нафтидрофурил. По данным нескольких исследований нафтидрофурил улучшает когнитивную функцию, снижает тревожность у больных с ДЭП. А также препарат обладает хорошей переносимостью и у него отсутствуют серьезные нежелательные явления [46, 47].

Проведенное нами исследование показало, что нафтидрофурил (Дузофарм®) в дозе 300 мг/сут приводит к клинически значимому улучшению состояния у 76 % пациентов с ДЭП, прежде всего, за счет уменьшения выраженности нарушений слухоречевой памяти и речевой активности. Более того, отмечено, что эффективность препарата выше у пациентов с дизрегуляторным типом когнитивных нарушений, наиболее четко связанным с микроваскулярной патологией головного мозга. Эффективность препарата Дузофарм® не зависела от возраста, длительности заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, уровня АД, исходных нейропсихологических показателей, состояния двигательных функций.

Кроме того, отмечена четкая тенденция к улучшению сосудистой реактивности, что можно объяснить селективностью вазоактивного эффекта нафтидрофурила, максимально проявляющегося в зонах экспрессии рецепторов 5HT<sub>2</sub>, соответствующей зонам сосудистой патологии.

Нафтидрофурил (Дузофарм®) — микроангиопротектор и ноотроп, применяемый в терапии когнитивных и психоастенических нарушений на почве ЦМА. Помимо клинических эффектов, он обладает эндотелиопротективным свойством и, что не менее важно, совместим с реологически-активными препаратами, не провоцируя как синдром обкрадывания, так и осложнения антитромботической терапии, что является чрезвычайно актуальным для коморбидных пациентов, в том числе с ковид-инфекцией, которые находятся на антиагрегантной или антикоагулянтной терапии.

В 2011 г. был опубликован Кохрейновский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [48]. Анализ отобранных 9 публикаций (включавших в сумме 847 пациентов) позволил авторам прийти к выводу о положительном влиянии длительного приема (2–12 мес) препарата (в дозе 300–600 мг/сут) на когнитивные и поведенческие функции у пациентов с сосудистой деменцией. При этом отмечена хорошая переносимость препарата с отсутствием сколько-нибудь серьезных нежелательных явлений [49, 50, 51]. В терапии ДЭП Дузофарм® применяется в дозе 300 мг в сутки, 2–3-х месячными курсами.

Основные направления в поисках подходов к лечению ДЭП в первую очередь направлены на эндотелиальную дисфункцию и восстановление сопряжения между мелкими церебральными сосудами, нейронами и глиальными клетками. Для этого потенциально могут быть полезны средства, повышающие уровень NO (L-аргинин, изосорбида мононитрат и другие доноры NO). Для снижения проницаемости ГЭБ могут применяться средства, влияющие на «вторичные мессенджеры»:

— цАМФ: дипиридамола, цилостазола и другие ингибиторы фосфодиэстеразы 3-го типа);

— или цГМФ: пентоксифиллин и другие ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, теофиллин, метилксантины или цилостазол.

Другие средства, испытываемые в настоящее время у больных с микроваскулярным поражением головного мозга, включают в себя противовоспалительные средства, антиамилоидные бетамоноклональные антитела (понезумаб), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (тадалафил), ингибиторы rho-киназы (фазудил), витамин D, релаксин.

#### Литература

1. Pasi M, Cordonnier C. 2020. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 51:47–53
2. Appleton JP, Woodhouse LJ, Adami A, Becker JL, Berge E, et al. 2020. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke. *Neurology* 94:e439–52
3. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. 2018. Higher pulsatility in cerebral perforating arteries in patients with small vessel disease related stroke, a 7T MRI study. *Stroke* 50:62–68
4. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, et al. 2020. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur. J. Neurol.* 27:909–27
5. Clancy U, Jochems ACC, Doubal F, Wardlaw J, Gilmartin D, Knox L. 2021. Neuropsychiatric symptoms associate with cerebral small vessel disease: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 8: 225–36
6. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. 2019. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 18:684–96
7. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, et al. 2016. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: evidence from the dominantly

- inherited Alzheimer network. *Ann. Neurol.* 79:929–39
8. DeBette S, Schilling S, Duperron MG, Larson SC, Markus HS. 2019. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 76:81–94
  9. Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, Matsuo-ka T, Taniguchi S, et al. 2013. White-matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 21:938–45 humans—a systematic review. *Brain Pathol.* 22:583–91
  10. Staals J, Makin SDJ, Doubal F, Dennis M, Wardlaw JM. 2014. Stroke subtype, vascular risk factors and total MRI brain small vessel disease burden. *Neurology* 83:1228–34
  11. Muñoz Maniega S, Meijboom R, Chappell FM, Valdes Hernandez MDC, Starr JM, et al. 2019. Spatial gradient of microstructural changes in normal-appearing white matter in tracts affected by white matter hyperintensities in older age. *Front. Neurol.* 10:784
  12. Loos CMJ, Makin SDJ, Staals J, Dennis MS, van Oostenbrugge RJ, Wardlaw JM. 2018. Long-term morphological changes of symptomatic lacunar infarcts and surrounding white matter on structural magnetic resonance imaging. *Stroke* 49:1183–88
  13. De Guio F, Duering M, Fazekas F, De Leeuw FE, Greenberg SM, et al. 2020. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: extent, consequences, technical limitations and perspectives: the HARNESSE initiative. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 40:231–45
  14. Fisher CM. 1969. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol.* 12:1–15
  15. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. 1995. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 194:469–76
  16. Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, Jellinger K, Muñoz DG, et al. 2006. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services. *Stroke* 37:1005–9
  17. Wardlaw JM, Chappell FM, Valdes Hernandez MDC, Makin SDJ, Staals J, et al. 2017. White matter hyperintensity reduction and outcomes after minor stroke. *Neurology* 89:1003–10
  18. van Leijssen EMC, van Uden IWM, Ghafoorian M, Bergkamp MI, Lohner V, et al. 2017. Nonlinear temporal dynamics of cerebral small vessel disease: the RUN DMC study. *Neurology* 89:1569–77
  19. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, et al. 2016. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36:1653–67
  20. Stewart C, Stringer M, Shi Y, Thrippleton M, Wardlaw JM. 2021. Associations between white matter hyperintensity burden, cerebral blood flow and transit time in small vessel disease: an updated meta-analysis. *Front. Neurol.* 12:621
  21. Nylander R, Fahlstrom M, Rostrup E, Kullberg J, Damangir S, et al. 2017. Quantitative and qualitative MRI evaluation of cerebral small vessel disease in an elderly population: a longitudinal study. *Acta Radiol.* 59:612–18
  22. Blair GW, Thrippleton MJ, Shi Y, Hamilton I, Stringer M, et al. 2020. Intracranial hemodynamic relationships in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology* 94:e2258–69
  23. Aalkjær C, Boedtker D, Matchkov V. 2011. Vasomotion—What is currently thought? *Acta Physiol.* 202:253–69
  24. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. 2015. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 53:121–30
  25. Lau KK, Pego P, Mazzucco S, Li L, Howard DP, et al. 2018. Age and sex-specific associations of carotid pulsatility with small vessel disease burden in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Int. J. Stroke* 13:832–39
  26. Riba-Llena I, Jimenez-Balado J, Castane X, Girona A, Lopez-Rueda A, et al. 2018. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke* 49:1279–81
  27. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, Dickie DA, Marshall I, et al. 2020. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 40:85–99
  28. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. 2019. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: a review. *Gerontology* 65:106–19
  29. Patel TK, Habimana-Griffin L, Gao X, Xu B, Achilefu S, et al. 2019. Dural lymphatics

- regulate clearance of extracellular tau from the CNS. *Mol. Neurodegen.* 14:11
29. Lundgaard I, Lu M/L, Yang E, Peng W, Mestre H, et al. 2017. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37:2112–24
  30. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng WG, et al. 2018. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat. Commun.* 9:4878
  31. van Veluw SJ, Hou SS, Calvo-Rodriguez M, Arbel-Ornath M, Snyder AC, et al. 2020. Vasomotion as a driving force for paravascular clearance in the awake mouse brain. *Neuron* 105:549–61.e5
  32. Aktas G, Kollmeier JM, Joseph AA, Merboldt K-D, Ludwig H-C, et al. 2019. Spinal CSF flow in response to forced thoracic and abdominal respiration. *Fluids Barriers CNS* 16:10
  33. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, et al. 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342:373–77
  34. Yang AC, Stevens MY, Chen MB, Lee DP, Stähli D, et al. 2020. Physiological blood–brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature* 583:425–30
  35. Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, et al. 2020. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 581:71–76
  36. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, et al. 2009. Lacunar stroke is associated with diffuse blood–brain barrier dysfunction. *Ann. Neurol.* 65:194–202
  37. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, Staals J, Jansen JF, et al. 2017. Blood–brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology* 88:426–32
  38. Simpson JE, Wharton SB, Cooper J, Gelsthorpe C, Baxter L, et al. 2010. Alterations of the blood–brain barrier in cerebral white matter lesions in the ageing brain. *Neurosci. Lett.* 486:246–51
  39. Muñoz Maniega S, Chappell FM, Valdes Hernandez MC, Armitage PA, Makin SD, et al. 2017. Integrity of normal-appearing white matter: influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37:644–56
  40. Munji RN, Soung AL, Weiner GA, Sohet F, Semple BD, et al. 2019. Profiling the mouse brain endothelial transcriptome in health and disease models reveals a core blood–brain barrier dysfunction module. *Nat. Neurosci.* 22:1892–902
  41. Staals J, Booth T, Morris Z, Bastin ME, Gow AJ, et al. 2015. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol. Aging* 36:2806–11
  42. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ.* 2009 Mar 10;338:b603.
  43. Davis PTG, Steiner TJ. Effect of naftidrofuryl on human platelet behaviour and evidence for a selective inhibition of 5-HT<sub>2</sub> receptors. // *New Trends Clin Neuropharmacol* 1988:111-5.
  44. Lu D, Song H, Hao Z, et al. Naftidrofuryl for dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD002955.
  45. Emeriau JP, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22:834-44.
  46. Ogawa S, Kameyama T, Nabeshima T. Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal forebrain lesion-induced amnesia in rats. // *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39:997-1002
  47. Steiner TJ. Naftidrofuryl after acute stroke: a review and a hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16 Suppl 3:S58-61.
  48. John J. McNeil, Rory Wolfe, Robyn L. Woods, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *NEJM.* September 16, 2018.

**Dyscirculatory encephalopathy as a cerebrovascular syndrome: the role of lesion of small arteries in pathogenesis and prospects of therapy**

**N.I. Veryugina, Sh.G. Amikishiev, A.Sh. Chimagomedova, O.S. Levin**

*Department of Neurology GBOU DPO RMAPO of the Ministry of Health of Russia*

**Abstract.** The article highlights the problem of dyscirculatory encephalopathy - the mechanisms of its development, the clinical picture, differential diagnosis and pharmacotherapy. Particular attention is paid to the role of small arteries in the pathogenesis of the disease. Data on effectiveness and safety of the microangioprotector of naphthydryphuril in patients with cognitive and psychoasthenic disorders of anes with cerebral microangiopathy background are presented.

**Keywords:** dyscirculatory encephalopathy, cerebral microangiopathy, therapy, naphthydrofuril.