Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2019, т. 119, № 8, вып. 2, с. 13-27
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 8, issue 2, pp. 13-27
https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213

Лакунарный инсульт

© М.Ю. МАКСИМОВА, Т.С. ГУЛЕВСКАЯ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Среди подтипов ишемического инсульта (ИИ) особое место занимает лакунарный инсульт (ЛИ), составляющий около 25% ИИ и патогенетически чаще всего связанный с церебральной микроангиопатией, которая обусловлена артериальной гипертонией (АГ), а также со стенозирующим тандемным атеросклерозом (АС) церебральных артерий. Структурной основой ЛИ является малый глубинный (лакунарный) инфаркт (МГИ) головного мозга. В последние годы в связи с широким внедрением в практику высокоинформативных методов нейровизуализации (в первую очередь новейших методов МРТ), позволяющих выявить МГИ головного мозга на разных стадиях их развития, в том числе в остром периоде ЛИ, значительно расширились представления о его гетерогенном патогенезе, клинической и практической значимости. В настоящем обзоре в историческом аспекте освещены вопросы морфологии, патогенеза, клинической и нейровизуализационной динамики гипертонических и атеросклеротических МГИ, включая критерии их дифференциальной диагностики. Особое внимание уделено проблемам бессимптомных («немых») МГИ, которые, как показали современные исследования, наряду с диффузной патологией церебрального белого вещества, вносят большой вклад в развитие когнитивных нарушений вплоть до развития сосудистой деменции, а также являются предикторами тяжелого геморрагического и ишемического инсульта у больных с АГ и АС.

Ключевые слова: *лакунарный инсульт, церебральная микроангиопатия, малый глубинный (лакунарный) инфаркт головного мозга.*

Информация об авторах:
Максимова М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-7682-6672; e-mail: ncnmaximova@mail.ru
Гулевская Т.С. — https://orcid.org/0000-0003-1787-775X; e-mail: gulevskayancn@gmail.com

Как цитировать:
Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8 вып. 2):13-27. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213

Lacunar stroke

© M.YU. MAKSIMOVA, T.S. GULEVSKAYA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Lacunar stroke occupies a special place among the various subtypes of ischemic stroke, accounting for about 25% in its structure and pathogenetically most often associated with cerebral microangiopathy caused by arterial hypertension (AH) and stenotic tandem atherosclerosis (AS) of cerebral arteries. Small deep (lacunar) infarction (SDI) of the brain is its structural basis. In recent years, understanding of its heterogeneous pathogenesis, clinical and practical significance was significantly expanded in connection with the widespread introduction into practice of highly informative neuroimaging methods (first of all, the newest MRI methods), which make it possible to identify SDI of the brain at various stages of their development, including in the acute period of lacunar stroke. This review covers in the historical aspect the issues of morphology, pathogenesis, clinical and neuroimaging dynamics of hypertensive and atherosclerotic SDI, including the criteria for their differential diagnosis. Particular attention is paid to the problems of asymptomatic («silent») SDI, which, according to recent research, along with the diffuse pathology of the cerebral white matter, make a large contribution to the development of cognitive impairment up to the development of vascular dementia, and also are predictors of severe hemorrhagic and ischemic stroke in patients with AH and AS.

Keywords: *lacunar stroke, cerebral microangiopathy, small deep (lacunar) infarction of the brain.*

Information about the authors:
Maksimova M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-7682-6672; e-mail: ncnmaximova@mail.ru
Gulevskaya T.S. — https://orcid.org/0000-0003-1787-775X; e-mail: gulevskayancn@gmail.com

To cite this article:
Maksimova MYu, Gulevskaya TS. Lacunar stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(8 vyp. 2):13-27. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908213

Автор, ответственный за переписку: Максимова Марина Юрьевна — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Corresponding author: Maksimova M.Yu. — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Одной из наиболее значимых проблем современной ангионеврологии, активно разрабатываемых в рамках концепции гетерогенности патогенеза ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), является лакунарный инсульт (ЛИ), структурной основой которого являются малые глубинные (лакунарные) инфаркты (МГИ) головного мозга. Интерес к ЛИ обусловлен прежде всего его высокой долей в структуре заболеваемости острыми ишемическими НМК (25% всех ишемических инсультов составляет ЛИ), которые бывают нередко повторными, и хроническими прогредиентными формами цереброваскулярной патологии, которые сопровождаются нарушением когнитивных функций, часто с исходом в деменцию. Кроме того, в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, наблюдается высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) и атеросклероза (АС), являющихся основными факторами риска развития МГИ головного мозга [1, 2].

В связи с увеличением общей продолжительности жизни и отчетливой тенденцией к повышению удельного веса среди населения больных пожилого возраста, страдающих основными сердечно-сосудистыми заболеваниями, важными являются также и геронтологические аспекты профилактики ЛИ, дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции.

Эти формы тяжелой острой и хронической ишемической патологии мозга находятся в последние годы в сфере внимания крупнейших научных неврологических центров многих стран не только в связи с их высокой медико-социальной значимостью, но и в значительной степени в связи с широким внедрением в практику неинвазивных методов нейро- и ангиовизуализации — рентгеновской компьютерной томографии (КТ) и особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих диагностировать не только различные виды инсульта, но и мелкоочаговые и диффузные формы патологии головного мозга, обусловленные АГ и АС, — в первую очередь МГИ и диффузную патологию белого вещества полушарий большого мозга, включая их ранние клинические проявления и бессимптомное течение.

МРТ, и в частности диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ), с высокой степенью достоверности может идентифицировать острые очаги ишемического повреждения мозга и дифференцировать их от организованных инфарктов у большинства больных, что является необходимым условием для постановки диагноза ЛИ при наличии характерной клинической картины. В отличие от КТ, обладающей низким разрешением и низким процентом распознавания МГИ, проблема диагностики ЛИ в острой фазе у большинства больных была в значительной мере разрешена с появлением ДВ-МРТ. С помощью ДВ-МРТ стало возможно устанавливать более точные клинико-нейровизуализационные корреляции, что изменило возможности диагностики ЛИ по сравнению с использованием только КТ и клинических данных [3].

В связи с появлением новых диагностических возможностей в настоящее время предметом углубленных исследований остаются вопросы этиологии, морфо- и патогенеза МГИ, их клиническая и нейровизуализационная диагностика, прогностическая значимость, а также вопросы эффективной терапии и профилактики.

В литературе на протяжении многих лет активно разрабатывается так называемая лакунарная гипотеза. Большое число работ [4—21] посвящено изучению факторов риска, этиологии, патогенеза, клиники, патоморфологии и нейровизуализационной диагностике МГИ. Во многих публикациях различные аспекты МГИ рассматриваются параллельно с патологией белого вещества полушарий большого мозга, поскольку эти формы сосудистой патологии патогенетически связаны с поражением мелких церебральных артерий, чаще всего обусловленным АГ.

В зарубежной литературе заболевания, связанные с патологией мелких церебральных артерий, объединены в рубрику «Cerebral small vessel disease» (заболевание мелких церебральных сосудов), для них в отечественной литературе в последние годы используется термин «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) [22—24]. Важнейшие нейровизуализационные маркеры ЦМА — выявляемые при МРТ (режимы T2 и FLAIR) «гиперинтенсивные очаги», соответствующие МГИ, и феномен лейкоареоза, который отражает диффузную патологию белого вещества при АС [18, 19, 25—36]. Чрезвычайно высокая актуальность исследования ЦМА обусловлена тем, что именно эти формы ишемической патологии мозга, как показали многочисленные клинико-нейровизуализационные исследования последних лет, имеют тесную корреляцию с развитием когнитивных нарушений и повышенным риском возникновения инсульта [18, 32—38].

Вместе с тем в литературе подчеркивается, что, несмотря на актуальность проблемы, патогенез поражения мелких сосудов при ЦМА, сопровождающийся развитием МГИ и патологии белого вещества, остается до сих пор окончательно неустановленным. Основной сложностью изучения ЦМА являются технические ограничения прижизненной визуализации мелких сосудов, а также трудности ее клинической диагностики, обусловленные разнообразием неврологической симптоматики, включая как внезапное развитие симптомов и синдромов инсульта, так и легкую неврологическую симптоматику и бессимптомное течение с постепенным развитием нарушений когнитивных функций и деменции. Кроме того, имеется недостаточное количество морфологических исследований и нейровизуализационно-морфологических сопоставлений, при этом большинство из них отражает позднюю стадию болезни, поскольку летальный исход в острой стадии ЛИ происходит редко, в связи с чем большинство МГИ находятся в стадии выраженной организации или уже организованных псевдокист-лакун. То же относится и к анализу морфологических изменений перфорирующих артерий, приводящих к развитию МГИ, давность которых во многих случаях установить не удается. Сложность решения этого вопроса усугубляется трудностями моделирования в эксперименте лакунарного подтипа ишемического инсульта, обусловленного ЦМА, и неадекватностью существующих экспериментальных моделей [31].

Вклад методов нейровизуализации в изучении ЦМА и ЛИ

Существенным прорывом в развитие представлений о патологии стало уточнение нейровизуализационных эквивалентов морфологических проявлений ЦМА и использование их в качестве суррогатного маркера повреждения мелких сосудов и прогрессирования заболевания. Накопление свидетельств связи нейровизуализационных признаков с клиническими проявлениями и инвалидизацией больных стало основанием для систематизации представлений и использования значимых для клиники МРТ-критериев ЦМА в качестве диагностических маркеров.

С целью разработки стандартов нейровизуализации для диагностики ЦМА и ее вклада в процессы старения, нейродегенерации, а также в развитие когнитивных нарушений и деменции была создана международная рабочая группа, представленная специалистами из ведущих центров по проблемам цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, в которую входили эксперты по неврологии, нейрорадиологии, невропатологии, нейроэпидемиологии, психиатрии, гериатрии, инсульту и другие специалисты, что свидетельствует о мультидисциплинарном подходе к проблеме ЦМА [31, 35].

Хорошо установленными нейровизуализационными маркерами ЦМА, выявляемыми с помощью современных доступных методов структурной нейровизуализации (МРТ), являются острые и подострые (недавние) малые субкортикальные инфаркты в глубинных отделах мозга, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) (ранее применявшийся термин «лейкоареоз»), расширенные периваскулярные пространства (криблюры), микрокровоизлияния и церебральная атрофия [31]. Наибольшую клиническую значимость, как уже подчеркивалось, имеют мелкоочаговые и диффузные ишемические изменения ткани мозга в виде множественных ЛИ и патологии белого вещества полушарий большого мозга, проявляющейся феноменом ГИБВ.

Исторический аспект проблемы ЛИ

Следует подчеркнуть, что до появления новейших технологий нейровизуализации, в частности диффузионно-взвешенной МРТ, которая с высокой степенью достоверности может идентифицировать острые очаги ишемии мозга от старых, тем самым «революционизировав» диагностику ЛИ, важный вклад в изучение морфологии и патогенеза МГИ, развивающихся на фоне гипертонической ЦМА, внесли патоморфологические исследования, проведенные во второй половине XX века как за рубежом, так и в нашей стране [9, 13, 15—17, 39].

Рассматривая МГИ в целом, следует остановиться на некоторых исторических и терминологических вопросах, имеющих принципиально важное значение. Эти инфаркты называются лакунарными потому, что в процессе их организации формируется маленькая полость — лакуна. Впервые термин «лакуна» (*франц.:* lacunaire — полость, лакуна) был использован Decambre в 1838 г. Несколько лет спустя M. Durand-Fardel (1843), а затем P. Marie (1901) описали множественные мелкие полости (лакуны) в головном мозге пожилых людей и клинические проявления этой формы патологии мозга [40]. C. Fisher [15], доказавший, что лакуна представляет собой конечную стадию организации маленького инфаркта мозга, обозначил последний термином «малый глубинный инфаркт головного мозга». Ишемия, приводящая к возникновению этого инфаркта, возникает, по мнению C. Fisher, в результате изменений интрацеребральных артерий при АГ, для обозначения которых автором был предложен термин «липогиалиноз», широко используемый в зарубежной литературе до настоящего времени. В последующих работах C. Fisher и L. Caplan [41] описали возникновение МГИ в мосту мозга при стенозирующем АС базилярной артерии в месте отхождения от нее глубоких ветвей, погружающихся в мост. Таким образом, было установлено, что МГИ развиваются не только при АГ, но и при АС.

Значительный вклад в изучение патологии головного мозга, развивающейся при АГ и АС, внесли патоневроморфологические исследования различных форм НМК более чем в 1700 секционных случаях, которые были проведены в лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии (ранее НИИ неврологии РАМН). Причем в каждом из них сосудистая система головного мозга исследовалась на всех ее основных структурно-функциональных уровнях (от экстракраниальных отделов магистральных артерий головы — МАГ, церебральных артерий до микроциркуляторного русла — МЦР). Кроме того, проводились макро- и микроскопическое исследования всех отделов головного мозга (полушария большого мозга, ствол мозга, мозжечок) с применением большого количества гистологических и нейрогистологических методов. Такое исследование «целого» мозга позволило выявить пато- и морфогенез различных форм НМК при АГ и АС, включая ЛИ, а также разработать концепцию гипертонической и атеросклеротической ангиопатии и ангиоэнцефалопатии [5, 10, 13, 42—45].

Морфология и патогенез гипертонических МГИ

В результате впервые проведенных в нашей стране многолетних морфологических исследований было установлено, что МГИ представляют собой особую, наиболее тяжелую форму очаговой ишемии мозга, развивающуюся при АГ, которая протекает, как правило, с повторными сосудистыми кризами. В связи с тем, что возникновение этого вида инфаркта обусловлено АГ, он обозначен термином «гипертонический» МГИ, и, как показали проведенные исследования, его следует дифференцировать с атеросклеротическим МГИ, имеющим макроскопическое сходство по объему, форме и локализации [9, 13, 39].

Гипертонические МГИ наиболее часто локализуются в базальных ядрах, внутренней капсуле, таламусе, белом веществе полушарий большого мозга, базилярной части моста мозга, в белом веществе и ядрах мозжечка и в стадии выраженной организации представлены в виде округлых или неправильной формы полостей (псевдокист) — лакун с четкими границами, диаметром от 0,1 см и менее до 1,5 см.

Возникновение гипертонических МГИ обусловлено ишемией ткани мозга в бассейнах резко суженных или облитерированных внутримозговых артерий диаметром 100—500 мкм («гипертонические стенозы») в результате деструктивных изменений их стенок с развитием плазморрагий, геморрагии, фибриноидного некроза и гиалиноза стенок, а в ряде случаев и тромбоза артерий. Результаты исследований показали, что некоторые гипертонические МГИ, локализующиеся преимущественно в подкорковом белом веществе, а также в глубоких отделах полушарий и в базилярной части моста мозга, возникают в бассейнах артерий, утративших миоциты средней оболочки.

Следует подчеркнуть, что выявленные при микроскопическом исследовании некоторые особенности морфологических изменений ткани головного мозга и интрацеребральных артерий в области отдельных типов гипертонических МГИ могут отражать разнообразие механизмов очаговой ишемии мозга, развивающейся при гипертонической ангиопатии [9]. По-видимому, наиболее часто они возникают на высоте церебрального гипертонического криза. Однако не исключено, что в генезе некоторых из этих видов инфарктов определенную роль играет сосудистая мозговая недостаточность, которая реализуется при снижении АД в бассейне резко суженных интрацеребральных артерий или артерий, утративших мышечный тонус в резуль-

тате гибели миоцитов средней оболочки, что согласуется с клиническими данными. Результаты морфологического исследования вносят вклад в активно разрабатываемую в настоящее время концепцию гетерогенного патогенеза гипертонических МГИ головного мозга и свидетельствуют о необходимости дальнейшего тщательного морфологического исследования сосудов и ткани мозга как в области МГИ, так и на отдалении.

В результате проведенного исследования получены важные сведения о том, что, наряду с МГИ, для гипертонической ангиоэнцефалопатии характерны деструктивные изменения белого вещества полушарий большого мозга. Они характеризуются его мелкоочаговыми и диффузными ишемическими изменениями с прогрессирующей деструкцией миелина и части аксонов волокон белого вещества, персистирующим отеком и спонгиоформными изменениями преимущественно в перивентрикулярных отделах, которые возникают на фоне распространенного и тяжелого артериолосклероза с утолщением стенок и резким сужением просвета артериол белого вещества диаметром 70—100 мкм. Совокупность всех этих изменений белого вещества, наблюдающихся при АГ и обозначенных как гипертоническая лейкоэнцефалопатия [13, 46], характерна для одной из форм хронической прогрессирующей сосудистой патологии мозга, сопровождающейся деменцией, субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией, или болезнью Бинсвангера (прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия по МКБ-10).

Таким образом, результаты морфологических исследований полностью согласуются с многочисленными клинико-нейровизуализационными данными последних лет, свидетельствующими о частом сочетании этих двух форм ишемической патологии мозга при ЦМА (МГИ и изменение белого вещества), которые имеют общность патогенеза и наибольшую клиническую значимость [18, 31, 33—38].

Роль нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера и эндотелиальной дисфункции в патогенезе ЦМА и ЛИ

Установлено, что в патогенезе изменений белого вещества, как и в развитии МГИ при АГ, основную роль играет острая или хроническая ишемия вследствие стеноза или окклюзии мелких интрацеребральных сосудов. Дополнительным фактором, отрицательно влияющим на состояние белого вещества, является нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с избыточным поступлением жидкости в ткань головного мозга, что наблюдается при АГ на фоне повышения систолического АД [47—50]. При этом важная роль отводится нарушению функции эндотелия церебральных сосудов, приводящему к хроническому проникновению белков плазмы крови в периваскулярное пространство и задержке их в экстрацеллюлярной жидкости, что может оказать отрицательное влияние на нейроглию и нейроны [25, 28, 51]. Кроме того, в условиях хронической гипоксии и нарушения проницаемости ГЭБ наиболее уязвимыми являются олигодендроциты, изменения которых лежат в основе патологии белого вещества полушарий большого мозга при АГ [26].

В настоящее время установлено, что нарушение проницаемости ГЭБ является ранним предиктором повреждения белого вещества, а также выявлена значительная роль клеточных компонентов ГЭБ в патогенезе поражения интрацеребральных артерий. Ведущее значение отводится повреждению эндотелия. Предполагается, что и другие клеточные компоненты ГЭБ, в том числе перициты, астроциты и даже клетки-предшественники олигодендроцитов, имеют важное значение для поддержания целостности ГЭБ, хотя роль этих клеток требует уточнения [36].

Клетки эндотелия являются основными регуляторами гомеостаза сосудов благодаря своему взаимодействию как с циркулирующими клетками, так и с клетками стенок сосудов, в основном с гладкомышечными клетками. Они регулируют кровоток, контролируют проницаемость стенок для компонентов плазмы крови и влияют на адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов.

Термин «эндотелиальная дисфункция» используется с целью определения сдвига эндотелия от нормального состояния к поврежденному, определяющемуся по провоспалительному, прососудосуживающему, пролиферативному и прокоагуляционному фенотипу.

Эндотелиальная дисфункция в настоящее время считается одним из ключевых механизмов структурных и функциональных изменений сосудов головного мозга при ЦМА [34].

Нарушение функции эндотелия мелких сосудов мозга, сопровождающееся дисбалансом выделения эндотелием веществ с прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью, может быть первичным звеном патогенеза ЛИ, особенно такого его подтипа, который характеризуется сочетанием с диффузными изменениями белого вещества и организованными бессимптомными МГИ. У пациентов с ЛИ отмечается повышение проницаемости ГЭБ в глубоких отделах белого вещества, в том числе (что важно подчеркнуть) в областях, удаленных от самого очага инфаркта [35].

Биомаркером, свидетельствующим о нарушении целостности ГЭБ, является повышение уровня альбумина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), который в норме в мозге не определяется, а в ЦСЖ присутствует в очень низких количествах [32]. Результаты исследования [35] также показали, что гомоцистеин может быть причиной эндотелиальной дисфункции, а его уровень повышен у пациентов с ЛИ и ГИБВ.

Продолжается активный поиск и изучение других специфических биомаркеров нарушения ГЭБ в ЦСЖ, включая маркеры воспаления нервной системы и продукты распада миелина. Так, установлено, что матриксные металлопротеиназы участвуют в нейровоспалительном ответе, атакуя белки базальной мембраны эндотелия, разрушая белки плотных контактов сосудов мозга, что нарушает ГЭБ и позволяет провоспалительным белкам плазмы проникнуть в мозг, при этом в условиях гипоксии и воспаления начинается разрушение миелина.

Являясь ключевой проблемой, диффузная дисфункция цереброваскулярного эндотелия приводит к повышению проницаемости с проникновением содержимого сосуда в его стенку и периваскулярные ткани, повреждению сосудистой стенки, воспалению, демиелинизации, образованию глиальных рубцов, утолщению стенки сосуда и увеличению ее жесткости, ухудшению ауторегуляции и в поздней стадии — к сужению или окклюзии просвета сосуда, приводящему к очаговым изменениям (ишемии/инфарктам) головного мозга [31].

В связи с установлением ведущей роли эндотелиальной дисфункции в возникновении патологии мелких церебральных артерий и обусловленной ею изменений ткани мозга многие исследователи полагают, что изучение различ-

ных аспектов эндотелиальной дисфункции станет важным шагом к лучшему пониманию патогенеза этих изменений. Среди существующих методов оценки функции эндотелия *in vivo* измерение числа молекул эндотелиального происхождения в периферической крови сегодня обращает на себя особое внимание. К таким молекулам относятся продукты, вырабатываемые клетками эндотелия, которые изменяются при активации эндотелия, а также молекулы, наличие которых свидетельствует о повреждении и восстановлении эндотелия. Проводятся клинические исследования, в рамках которых изучается возможная связь между циркулирующими биомаркерами эндотелия и изменениями в головном мозге, обусловленными патологией мелких интрацеребральных сосудов [34].

Лакунарное состояние мозга как предиктор тяжелого геморрагического инсульта при АГ

Наряду с МГИ, находящимися в разных стадиях, для гипертонической ангиоэнцефалопатии характерны и другие мелкоочаговые изменения ткани мозга, сопровождающиеся формированием в нем мелких полостей, которые необходимо дифференцировать с лакунами в первую очередь при проведении нейровизуализационных исследований. К ним относятся криблюры, очаги периваскулярного энцефалолизиса и мелкие постгеморрагические псевдокисты. Криблюры — это расширенные периваскулярные пространства Вирхова—Робена, которые характерны для персистирующего отека мозга. Они формируются вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки, выхода воды за пределы сосудистого русла и ее распространения вдоль сосудов. Очаги периваскулярного энцефалолизиса являются результатом некроза ткани мозга вокруг сосудов вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки с выходом плазмы крови за ее пределы, что сопровождается формированием периваскулярных полостей, часто содержащих липофаги, принимающие участие в удалении некротизированной ткани мозга. При выраженных нарушениях проницаемости сосудистой стенки происходит выход за ее пределы не только плазмы, но и форменных элементов крови с развитием периваскулярных и перикапиллярных микрокровоизлияний, в результате чего формируются мелкие полости, содержащие сидерофаги [13].

Все вышеперечисленные мелкоочаговые и диффузные изменения ткани мозга при АГ, характерные для гипертонической ангиоэнцефалопатии, приводят к уменьшению его массы, расширению желудочков, субарахноидальных пространств, которые в литературе нередко обозначаются как атрофия головного мозга. Следует отметить, что именно эти изменения (МГИ на разной стадии, включая лакуны, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, патология белого вещества полушарий большого мозга, атрофия мозга), описанные отечественными патоморфологами во второй половине XX века, в 2013 г. были предложены группой международных экспертов (нейрорадиологи, патоморфологи, неврологи) в качестве нейровизуализиционных маркеров поражения мелких артерий головного мозга (ЦМА) [31].

При возникновении большого числа гипертонических МГИ формируется «лакунарное состояние мозга» — термин, впервые предложенный в Научном центре неврологии в 1980 г. [39], который в последние годы используется и рядом зарубежных авторов. Эта крайне тяжелая форма хронической прогрессирующей сосудистой патологии головного мозга при АГ характеризуется множественными МГИ, которые находятся на разных стадиях, и сопутствующими им изменениями ткани мозга, такими как элективный некроз вокруг инфарктов, множественные очаги периваскулярного энцефалолизиса, криблюры, микрокровоизлияния, дегенерация Тюрка—Валлера, персистирующий отек с формированием спонгиоформной структуры ткани мозга. Как правило, при лакунарном состоянии мозга наблюдаются все изменения сосудов, характерные для АГ, особенно распространенные деструктивные изменения стенок интрацеребральных артерий с их сужением и облитерацией. Это позволяет отнести лакунарное состояние к тяжелой форме патологии мозга, развивающейся при длительно текущей и стойкой АГ с повторными кризами, которая лежит в основе развития таких неврологических синдромов, как мультиинфарктная деменция, паркинсонизм, псевдобульбарный синдром и др. Это состояние может сочетаться с кровоизлияниями в мозг различной давности, в том числе с развитием массивных гематом, часто некурабельных [13, 39, 52].

Таким образом, в результате морфологического исследования головного мозга и его сосудистой системы в 125 секционных случаях с массивными интрацеребральными кровоизлияниями, обусловленными АГ, проведенном в Научном центре неврологии, установлено, что кровоизлияние в мозг при гипертонической ангиоэнцефалопатии, наиболее выраженной формой которой является лакунарное состояние мозга, происходит в уже измененную ткань мозга. Лакуны и сопутствующие им патологические изменения (очаги элективного некроза ткани мозга, периваскулярного энцефалолизиса, криблюры, прогрессирующая деструкция волокон белого вещества с формированием его спонгиоформной структуры, микрокровоизлияния) способствуют распространению очага кровоизлияния и увеличению его объема. Это позволило сделать важное заключение о том, что лакунарное состояние мозга предрасполагает к возникновению массивных интрацеребральных гематом и может рассматриваться в качестве предиктора геморрагического инсульта [13, 39, 52].

Следует особо подчеркнуть, что в последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что массивные гематомы нередко возникают на фоне предшествующих изменений сосудов и ткани мозга, что подтверждает данные морфологического исследования [26, 53—56] и свидетельствует о необходимости своевременной клинической диагностики лакунарного состояния и лечения АГ с целью предотвращения возможности развития массивных кровоизлияний в мозг.

Морфология и патогенез атеросклеротических МГИ

На основании результатов морфологических исследований головного мозга в большой серии наблюдений с инфарктами мозга, развившимися при АС или сочетании АС с АГ, проведенных в Научном центре неврологии, выявлено, что малые инфаркты головного мозга: как малые поверхностные инфаркты (МПИ), так и МГИ, являются неотъемлемой частью атеросклеротической ангиоэнцефалопатии и рассматриваются как атеросклеротические МГИ [9, 13].

Атеросклеротические МГИ, как уже подчеркивалось, важно дифференцировать с гипертоническими МГИ, с которыми они макроскопически имеют сходство по объему (от 0,1 мм до 1,5 см) и форме. Сходство атеросклеротических и гипертонических МГИ усиливается еще и тем, что

они локализуются в одних и тех же областях головного мозга. В связи с этим при таких методах обследования больных, как КТ и МРТ, дифференцировать виды МГИ без учета клинических данных практически невозможно. Дифференциальный диагноз усложняется также и тем, что МГИ имеют нейровизуализационное сходство с криблюрами, которые часто встречаются как при АГ, так и при АС.

Атеросклеротические МГИ как в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА), так и вертебрально-базилярной системе, нередко возникают при сочетании гемодинамически значимого АС МАГ с атеростенозом мозговых артерий, т.е. при тандемном стенозе [13, 57—60]. При тандемном атеростенозе артерий каротидной системы они локализуются, как правило, в области скорлупы чечевицеобразного ядра, головки и тела хвостатого ядра, во внутренней капсуле, в перивентрикулярной области, в белом веществе полушарий большого мозга, в таламусе. В бассейнах артерий вертебрально-базилярной системы атеросклеротические МГИ обнаруживаются в базилярной части моста мозга и глубоких отделах полушарий мозжечка.

При микроскопическом исследовании атеросклеротических МГИ были выявлены некоторые морфологические особенности, отличающие их от гипертонических МГИ, в частности наличие признаков перекалибровки интрацеребральных артерий, характерной для редуцированного кровотока. В отличие от гипертонических МГИ, атеросклеротические МГИ в одном и том же случае, как правило, сочетаются с единичными или с множественными МПИ в коре полушарий большого мозга или мозжечка, т.е. с «гранулярной атрофией коры» различной протяженности.

Таким образом, в бассейне одной и той же церебральной артерии (чаще —средней мозговой, реже — задней и передней мозговых) возникают и МГИ, и МПИ — оба вида в областях смежного кровоснабжения. Областью смежного кровоснабжения, наиболее удаленной от основных источников кровоснабжения («последний луг» Шнайдера—Цюльха), т.е. от артерий поверхности полушарий большого мозга, а также МАГ, становятся глубокие отделы полушарий. Патогенетически атеросклеротические МГИ также связаны с сосудистой мозговой недостаточностью, реализующейся при нарушениях общей гемодинамики, которые развиваются при патологии сердца. Работы последних лет, основанные на результатах исследования мозгового кровотока [61], подтвердили теорию о ведущей роли сниженного кровотока в патогенезе инфарктов мозга, возникающих в глубинных областях смежного кровоснабжения при гемодинамически значимом атеростенозе ВСА.

При возникновении большого числа атеросклеротических МГИ наблюдается формирование лакунарного состояния мозга, которое во многом сходно с гипертоническим лакунарным состоянием мозга. При этом, как показали морфологические исследования мозга в 138 секционных случаях с инфарктами мозга, развившегося при стенозирующем АС сосудов мозга, в 93 случаях были выявлены множественные инфаркты, среди которых превалировали малые инфаркты: атеросклеротические МГИ и МПИ, причем они наблюдались как в системах ВСА, так и в вертебрально-базилярной системе [13, 57—60]. Это согласуется с данными исследований ряда авторов, выявивших множественные инфаркты мозга такого же вида с помощью методов нейровизуализации: КТ и МРТ [21, 38, 62—67], при этом многие из них протекали бессимптомно [68—72].

Следует особо подчеркнуть, что при морфологическом исследовании в ряде случаев атеросклеротические МГИ и МПИ были обнаружены в пределах более свежих обширных, больших или средних инфарктов мозга, развившихся в том же бассейне, что и МГИ («инфаркты в инфаркте»). Это можно расценить как признак поэтапного развития ишемии при резко выраженном тандемном атеростенозе артерий системы ВСА или вертебрально-базилярной системы, а также обеих систем.

Сочетание инфарктов разной давности и локализации, причем не только малых, но и крупных (средних и больших) у одного пациента свидетельствует о повторных эпизодах очаговой ишемии мозга, которые в некоторых случаях переживались больными, в других — заканчивались летально. Как правило, к летальному исходу приводили обширные или большие инфаркты, что позволяет расценить предыдущие инфаркты (МГИ, МПИ и средние) как предикторы тяжелого ишемического инсульта. Это согласуется с данными литературы последних лет, основанными на анализе большого клинического материала с верифицированными при МРТ МГИ головного мозга. В проспективных исследованиях [73—75] установлено, что «немые» подкорковые инфаркты мозга являются предиктором развития ишемического инсульта.

Дифференциальная морфологическая диагностика гипертонических и атеросклеротических МГИ

В связи с тем что в большом числе случаев НМК наблюдается сочетание АГ и АС, которые могут приводить к развитию МГИ головного мозга, особую актуальность приобретает проблема дифференциальной клинической и морфологической диагностики гипертонических и атеросклеротических МГИ, поскольку в клинической практике правильная трактовка патогенеза НМК в случаях сочетания АГ и АС является решающей, определяя тактику лечения. На основании результатов исследования мозга и его сосудистой системы от МАГ до МЦР в случаях, в которых были обнаружены МГИ, в Научном центре неврологии были разработаны критерии дифференциальной морфологической диагностики гипертонического и атеросклеротического МГИ головного мозга, некоторые из которых, в частности типологические признаки, могут быть использованы и при клинической диагностике [9].

Так, клинико-морфологический анализ в случаях сочетаний АГ и АС показал, что гипертонические МГИ связаны преимущественно с кризовым течением АГ и высоким систолическим и диастолическим АД. Следует учитывать и типологические признаки гипертонических МГИ, к которым относятся перенесенные НМК геморрагического характера, феномен ГИБВ, обнаруживаемый при КТ и МРТ, а также отсутствие резко выраженного атеростеноза, атерооблитерации и тромбоза МАГ. Для атеросклеротического МГИ характерны тандемный стеноз артерии, в бассейне которой развился инфаркт, а также такие типологические признаки, как перенесенные мелкие и крупные корково-подкорковые инфаркты, локализующиеся в зонах смежного кровоснабжения и других отделах мозга, «мягкая» АГ. У таких больных нередко наблюдаются хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие клинические проявления АС.

Следует отметить, что в настоящее время несколько переоценивается роль АГ в генезе МГИ мозга. Это связано с тем, что в первых публикациях, посвященных этому

виду инфарктов, сообщалось об их патогенетической связи с АГ. В последующем благодаря широкому практическому использованию методов нейровизуализации этот вид инфарктов стал предметом целенаправленного поиска его у больных с АГ. Однако опыт последних лет показал, что МГИ мозга нередко обнаруживаются и при атеросклеротической ангиопатии, а АГ в таких случаях может быть сопутствующим заболеванием.

Дифференциальная клиническая диагностика гипертонических и атеросклеротических МГИ

В последние годы в мире неуклонно возрастает интерес к поиску критериев клинической диагностики МГИ. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что МГИ головного мозга в зависимости от их локализации и величины являются морфологическим субстратом транзиторных ишемических атак (ТИА), малого ишемического инсульта, острого инсульта со стойкой неврологической симптоматикой, нередко протекают с клиникой лакунарных синдромов, а также составляют значительную долю бессимптомных («немых») инфарктов мозга. Кроме того, эта форма сосудистой патологии мозга сопряжена с развитием повторных НМК. При АГ у пациентов с МГИ имеется большой риск развития геморрагического инсульта. МГИ лежат в основе хронических прогрессирующих форм сосудистой патологии (гипертонической и атеросклеротической ДЭ), а также могут приводить к развитию подкорковой мультиинфарктной деменции, сосудистому паркинсонизму [9, 10, 76—78].

Внедрение в клинику современных неинвазивных методов визуализации мозга, в первую очередь рентгеновской КТ и МРТ, сделало возможным прижизненную диагностику МГИ головного мозга на разных стадиях их формирования, в том числе в остром периоде инсульта. КТ позволяет дифференцировать эти инфаркты с небольшими внутримозговыми кровоизлияниями, нередко протекающими со сходной неврологической симптоматикой [79]. Показано, что мелкоочаговые изменения мозга, в частности МГИ, при КТ и МРТ зачастую сочетаются с диффузным поражением глубоких перивентрикулярных отделов белого вещества полушарий большого мозга (ГИБВ) [80]. Вместе с тем необходимо учитывать, что МРТ является более чувствительным методом диагностики МГИ, чем рентгеновская КТ.

Прижизненная клиническая диагностика подтипа МГИ головного мозга (гипертонический и атеросклеротический) на основе только неврологического синдрома и данных КТ и МРТ весьма затруднительна. Полиморфизм МГИ в известной мере определяется основным сосудистым заболеванием и ведущим патогенетическим механизмом.

В связи с тем что в большом количестве случаев ишемического НМК, как уже подчеркивалось, имеется сочетание АГ и АС, а также частым выявлением у таких больных при МРТ мозга МГИ, в том числе и бессимптомных, проблема их дифференциальной клинической диагностики, патогенетически обоснованной терапии и профилактики остается в центре внимания исследователей. Продолжается разработка их патогенеза, прогностической значимости и роли методов нейровизуализации их диагностики [11, 12, 14, 18, 21, 31—33, 35, 36, 67, 81, 82].

Наряду с установлением морфологических дифференциальных критериев диагностики гипертонических и атеросклеротических МГИ мозга [9, 10], в рамках активно разрабатываемой концепции гетерогенности ЛИ в Научном центре неврологии были выполнены клинико-лабораторные исследования, результаты которых показали, что основной причиной развития ишемического инсульта, кроме структурных изменений сосудистого русла, являются дисрегуляторные сдвиги в системах гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Нарушения реологических, коагулологических, фибринолитических свойств крови и ангиогемических взаимодействий — универсальные факторы в развитии и прогрессировании патологии сосудов как при АГ, так и при АС [2, 83, 84]. Впервые на основании комплексного клинического и лабораторного обследования был определен гемореологический, гемостатический и фибринолитический профиль, соответствующий отдельным подтипам гетерогенных по своей природе МГИ. Были обнаружены ранее неизвестные факты о различной степени вовлеченности антиагрегантного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев атромбогенного резерва сосудистой стенки при гипертонических и атеросклеротических МГИ головного мозга, что имеет важное значение для их патогенетически обоснованной, дифференцированной терапии и профилактики [1, 11].

Клиническая картина патогенетических подтипов ЛИ

Получены клинические данные, подтверждающие гетерогенный патогенез ЛИ. При этом достигнуты определенные успехи в понимании механизмов развития симптомного ЛИ, что имеет важное теоретическое и практическое значение [85]. Известно, что он возникает в результате окклюзии одной из перфорирующих артерий в результате тяжелой гипертонической микроангиопатии или тандемного атеростеноза церебральных артерий с резким сужением или облитерацией их устий, обусловливающих образование МГИ в бассейне их кровоснабжения. Только в 5—10% случаев этиология ЛИ связана с эмболией перфорирующих артерий (как артерио-артериальной, так и кардиогенной), гемодинамическими нарушениями, гематологическими заболеваниями или другими редкими причинами [85].

Делая акцент на патогенетической гетерогенности МГИ, многие авторы указывают на то, что она определяется типом патогенеза, давностью изменений, длительностью ишемического эпизода, а также специфической локализацией лакун в мозге. Так, в случае эмболической окклюзии сосуда в МГИ может выявляться геморрагический компонент, который не характерен для МГИ, вызванного тромботической окклюзией интрацеребральной артерии, а также для неокклюзивного инсульта, т.е. инсульта, обусловленного гипоперфузией и развивающегося по механизму сосудистой мозговой недостаточности [86].

Если МГИ развивается на фоне диффузной ишемической патологии белого вещества, то вокруг определяется обширная перифокальная зона элективного (неполного) некроза, которая может в 200 раз превышать объем центрально расположенной лакуны. Эта область характеризуется субтотальной утратой аксонов, миелина и олигодендроцитов, умеренно выраженной пролиферацией и гипертрофией астроцитов на фоне стенозирующего артериолосклероза, гиалиноза и фиброза с отложением коллагена, который замещает слой дегенерировавших гладкомышечных клеток стенок мелких артерий и артериол белого вещества [86].

На основании клинических данных J. Boiten и соавт. [87] была выдвинута гипотеза о существовании двух клинически различных форм МГИ: больные с одним или не-

сколькими бессимптомными МГИ, у которых с высокой частотой выявляется АГ и ГИБВ, и больные с единичными симптомными МГИ, у которых ГИБВ отсутствует. Авторы полагают, что причиной возникновения множественных бессимптомных МГИ является распространенный склероз мелких интрацеребральных артерий, тогда как единичные симптомные МГИ обусловлены стенозирующими микроатеромами, вызывающими окклюзию единичных глубоких таламических, лентикулостриарных артерий или парамедианных артерий моста мозга.

При обследовании с помощью ДВ-МРТ 449 пациентов с МГИ, расположенными в системе перфорирующих ветвей средней мозговой, базилярной или позвоночной артерий, было установлено, что в одних случаях инфаркты возникают при локализации стенозирующей атеросклеротической бляшки в проксимальной части перфорирующей артерии. Они имеют тесную связь с другими проявлениями АС, включая ИБС. Другая группа выявленных МГИ была обусловлена изменениями дистальных частей перфорирующих артерий, характерными для АГ, в виде фибриноидного некроза и гиалиноза их стенок. Эти инфаркты имеют тесную связь с ГИБВ и мелкими кровоизлияниями, которые рассматриваются в качестве маркеров изменений артерий, обусловленных АГ [82].

Сходные результаты были получены на основании динамического нейровизуализационного исследования данных МРТ и факторов риска возникновения 111 случайно выявленных лакун у 62 пациентов в течение 3-летнего периода наблюдения: 58 лакун локализовались в подкорковом белом веществе, 35 — в базальных ядрах и 18 — субтенториально. Определили, что лакуны в белом веществе наиболее часто возникали в пределах предсуществующих гиперинтенсивных очагов, обнаруженных при МРТ, и чаще всего сопровождались появлением новых и увеличением старых очагов по сравнению с лакунами в базальных ядрах и субтенториальными лакунами, при которых в белом веществе не было выявлено изменений. Предполагается, что возникновение лакун было обусловлено эмболией лентикулостриарных и других перфорирующих артерий [18].

В ряде работ проводится сравнительный анализ ЛИ с другими подтипами ишемического инсульта, включая клинические проявления, профиль факторов риска, летальность и вероятность возникновения повторного инсульта. Так, на основании большого проспективного исследования, включавшего 2875 больных с впервые развившимся ишемическим инсультом, было выявлено, что у пациентов с ЛИ в отличие от больных с другими его подтипами имеется меньшая частота потенциальных источников тромбоэмболии (каротидный стеноз или источники эмболии в сердце). В связи с этим у них обнаружена тенденция к более низкой распространенности эмболического инсульта, ИБС, включая инфаркт миокарда, ипсилатерального каротидного стеноза и к более низкому риску развития раннего повторного инсульта [88, 89].

Вследствие отсутствия патогенетической связи гипертонических МГИ с патологией крупных артерий, в частности ВСА, в отличие от инфарктов, локализующихся в коре мозга и сопровождающихся ТИА, пациентам с МГИ не показана операция каротидной эндартерэктомии [90].

На основании проспективного популяционного регистра, включавшего в себя 2536 больных с ишемическим инсультом, среди которых были 715 (28%) пациентов с ЛИ (с 1989 по 2006 г.), было установлено значительное увеличение частоты ЛИ среди больных обоих полов, особенно в возрасте до 65 лет. При анализе распределения цереброваскулярных факторов риска ЛИ отличался от других подтипов инсульта только более низкой частотой мерцательной аритмии в анамнезе, в то время как распространенность АГ и сахарного диабета была сходной. При ЛИ частота выживания составила 96% в течение 1 мес, 86% — в течение 1 года и 78% — в течение 2 лет и была значительно выше, чем при других подтипах инсульта [91].

Клиническая диагностика ЛИ основывается, наряду с данными методов нейровизуализации, на выявлении характерных лакунарных синдромов. В одном из исследований, посвященных инсульту, было установлено, что при использовании соответствующих диагностических критериев правильный диагноз ЛИ был поставлен в 76% из 1367 случаев инсульта в первые 6 ч после возникновения симптомов, что было подтверждено спустя 7 сут и 3 мес от момента развития инсульта [92]. Авторы акцентируют внимание на том, что различия в патогенезе ишемического инсульта должны учитываться не только при диагностике, но и при проведении терапии в острой стадии инсульта, поскольку эффективность терапии может различаться при разных подтипах инсульта. Так, результаты исследования [92] показали, что нейропротективная терапия является более эффективной у больных с ЛИ по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта.

У пациентов с ЛИ обычно наблюдается один из пяти типичных лакунарных синдромов: изолированный пирамидный гемипарез, изолированный чувствительный синдром, сенсомоторный синдром, синдром дизартрии и неловкой руки и атактический гемипарез. Причем специфичность проявления этих синдромов умеренная, так как их причинами в $^1/_3$ или более случаев могут быть другие механизмы, не связанные с ЦМА [93]. Несмотря на относительно благоприятный прогноз в отношении выживания и функционального восстановления у большинства пациентов с ЛИ по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта, у 20—30% больных наблюдается нарастание неврологической симптоматики, при этом прогрессирование ЛИ и ухудшение прогноза тесно связаны с наличием тяжелого атероматозного поражения церебральных артерий и их ветвей, которое также является предиктором развития повторного ишемического инсульта.

В результате проведенных исследований установлено, что прогрессирование ЛИ ассоциировано с его локализацией в области задних отделов внутренней капсулы и моста мозга, степенью двигательного дефицита, наличием сахарного диабета, высоких цифр систолического АД, наличием стеноза церебральной артерии, гипертриглицеридемии, возрастом старше 74 лет, женским полом и предшествующими ТИА. В одном из исследований независимым фактором риска прогрессирования ЛИ было наличие полиморфизма гена *IL-6*, ассоциированного с развитием воспаления, что подтверждает гипотезу о том, что воспалительный процесс может способствовать повышенному риску развития этого подтипа инсульта и его прогрессированию.

Последующие повторные нейровизуализационные обследования пациентов с острыми (недавними) субкортикальными инфарктами [93], визуализированными в острой фазе инсульта с помощью МРТ, показали, что не все такие инфаркты со временем в процессе организации сопровождаются формированием полости и превращаются в «лакуны» на последующих снимках. Часть острых инфарктов

проявляется позднее как ГИБВ, тогда как другие со временем перестают визуализироваться вообще. На основании чего авторы пришли к заключению, что различия между симптомными и «немыми» МГИ, а также ГИБВ предполагаемого сосудистого происхождения являются менее резкими, чем считалось ранее на основании научных исследований, опиравшихся только на отсроченные результаты нейровизуализации.

В литературе активно обсуждается вопрос о вкладе МГИ в развитие одного из ведущих клинических проявлений ЦМА — когнитивных нарушений и мультиинфарктной деменции. Это обусловлено тем, что, как уже было описано выше, МГИ часто сочетаются с патологией белого вещества полушарий большого мозга в виде феномена ГИБВ, поскольку они имеют общую с ГИБВ причину — патологию мелких интрацеребральных артерий, патогенетически чаще всего связанную с АГ [4, 8, 13]. Однако, согласно данным литературы и результатам клинико-нейровизуализационных и клинико-морфологических исследований, проведенных в Научном центре неврологии [7, 94, 95], не МГИ, а патология белого вещества полушарий большого мозга вносит определяющий вклад в возникновение основных клинических проявлений энцефалопатии — нарушение когнитивных функций и походки. Вместе с тем множественные МГИ (лакунарное состояние мозга), клинически чаще всего проявляющиеся постепенно и ступенеобразно нарастающим псевдобульбарным синдромом, могут рассматриваться как структурная основа энцефалопатии, в том числе быть причиной развития когнитивных нарушений, особенно при локализации МГИ в стратегически важных для их осуществления областях головного мозга [23].

Эти данные полностью согласуются с результатами недавних проспективных нейровизуализационных исследований, на основании которых установлено, что ЛИ является важным предиктором появления постинсультных когнитивных нарушений и деменции сосудистого типа. При этом обнаружена статистически значимая связь между их развитием и выявлением при нейровизуализации нескольких «немых» МГИ, изменений белого вещества полушарий большого мозга, микрокровоизлияний и атрофии головного мозга, при этом самым значимым предиктором будущих когнитивных нарушений явился исходный объем изменений белого вещества. В то же время авторы сообщают, что деменция не характерна для пациента с одиночным МГИ, если только ему не сопутствуют поражение белого вещества и болезнь Альцгеймера [35].

Нередко ЛИ ассоциирован не только с появлением постинсультных когнитивных нарушений, но и с высоким риском развития рецидивов, частота которых составляет около 4—11% в год, превышая таковую по сравнению с другими подтипами ишемического инсульта, и является важным фактором для развития сосудистой подкорковой деменции. Приблизительно в 55—70% случаев рецидив у пациентов с ЛИ был обусловлен образованием нового лакунарного очага с прежним патогенетическим механизмом, в остальных случаях этиологическими факторами повторного ишемического инсульта чаще являлись атеросклероз экстра- и интракраниальных артерий и кардиогенная эмболия. В другом клиническом исследовании когнитивные нарушения были выявлены у 16% пациентов с однократно рецидивирующим ЛИ и у 40% пациентов с множественными рецидивами. Таким образом, предотвращение рецидива ЛИ у пациентов с первым МГИ является важной стратегией в борьбе с сосудистой деменцией. Повторный ЛИ, «немое» прогрессирование ЦМА и патологии белого вещества, проявляющейся феноменом ГИБВ, связаны с повышенным риском развития когнитивных нарушений. Все вышесказанное свидетельствует о том, что долгосрочный прогноз у пациентов с лакунарным ишемическим инсультом не может считаться доброкачественным [85].

Бессимптомные («немые») МГИ

Чрезвычайно высокая актуальность проблемы малых инфарктов головного мозга обусловлена не только их большой долей в общей структуре острых ишемических НМК, включая ТИА, малый ишемический инсульт и инсульт со стойкой неврологической симптоматикой [96—98], но и тем, что они составляют значительную часть бессимптомных («немых») инфарктов мозга [11, 12, 99—101]. При бессимптомном течении эти инфаркты могут обнаруживаться «случайно» при КТ и МРТ мозга, предпринятом по поводу других заболеваний.

Благодаря современным достижениям в области нейровизуализации и проведенным в последние десятилетия обширным проспективным популяционным исследованиям с использованием МРТ, значительно расширились представления об эпидемиологии, факторах риска и прогностической значимости бессимптомных МГИ [38, 71, 72, 75, 93, 102—106]. Установлено, что большинство МГИ не вызывают острых симптомов инсульта, оставаясь клинически бессимптомными [107]. «Немые» церебральные инфаркты (95% из которых лакунарные) встречаются по меньшей мере в 5 раз чаще, чем симптомные. Напротив, по еще невыясненным причинам, почти у 30% пациентов клинически проявляющийся синдром ЛИ не сопровождается зарегистрированными при нейровизуализации МПИ, что указывает, по мнению исследователей, на недостаточную чувствительность методов МРТ для обнаружения таких инфарктов [108].

По данным последних популяционных исследований, распространенность бессимптомных МГИ колеблется в широких пределах: от 8 до 28% [67] и от 5 до 62%, при этом большинство результатов находятся в пределах от 10 до 20% [104], что объясняется отсутствием единых критериев диагностики этих инфарктов с помощью МРТ.

Установлено, что факторы риска развития бессимптомных МГИ не отличаются от факторов риска развития клинически диагностированного инсульта, к которым относятся: возраст, пол, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, уровень систолического АД и курение. При изучении с помощью МРТ частоты возникновения и факторов риска развития бессимптомных инфарктов мозга во Фремингемском исследовании, включавшем 2040 больных, было выявлено, что бессимптомные МГИ имелись у 10,7% обследованных, большая часть из них локализовалась в базальных ядрах и в субкортикальном белом веществе. К основным факторам риска развития таких инфарктов относились: АГ, повышение гомоцистеина в плазме, фибрилляция предсердий, стеноз ВСА более чем на 25% ее диаметра, утолщение внутренней и средней оболочек ВСА [72].

Систематический обзор и метаанализ популяционных исследований показал, что двумя главными факторами, ассоциированными с наиболее высоким риском развития бессимптомных МГИ, являются пожилой возраст и АГ. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе ИБС, гипергомоцистеинемии, стеноза сонной артерии и НМК в анамнезе), сахарного диабета, почечной

недостаточности и метаболического синдрома, вероятнее всего, также имеет значение, хотя данные в отдельных исследованиях разнятся [104]. Так по результатам одного исследования получены достоверные данные об ассоциации бессимптомных инфарктов мозга с наличием утолщения комплекса интима—медиа сонных артерий и атеросклеротическим сужением их просвета [106]. Риск возникновения бессимптомных инфарктов значительно возрастает у пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно с увеличением их возраста [105].

При сравнении бессимтомных МГИ с симптомными авторы описывают общность факторов риска их развития, а также особенностей морфо- и патогенеза и предполагают, что основное различие между ними определяется их большим объемом и локализацией в стратегически важных для осуществления неврологических функций областях мозга, которые и объясняют развитие клинической картины инсульта [93].

На основании результатов нейровизуализационных исследований установлено, что бессимптомные церебральные инфаркты тесно связаны с ишемическим поражением белого вещества полушарий большого мозга (ГИБВ при МРТ), что чаще встречается у пожилых пациентов, так как эти две формы патологии имеют общие факторы риска и связаны единством патогенеза. При этом именно области ГИБВ определяют место наиболее частого образования лакун [93].

В ряде работ [37, 107, 109] установлена тесная корреляция между локализацией бессимптомных МГИ в субкортикальных отделах мозга и нарушениями когнитивных функций пожилых на ранних и других стадиях возникновения этих нарушений. Особое значение имеет локализация таких инфарктов в белом веществе лобных долей, что приводит к перерыву лобно-подкорковых связей и снижению метаболизма предцентральной области коры, что было показано при позитронно-эмиссионной томографии [37].

Ранее бессимптомные инфаркты рассматривались как «безопасные» изменения мозга, однако полученные в последние годы данные позволили кардинально пересмотреть эту точку зрения. Известно, что бессимптомные МГИ повышают риск развития повторных ишемических НМК, включая инсульт, психических расстройств, когнитивных нарушений и деменции, ранней смертности, что позволило ряду авторов предложить замену термина «немой» на «скрытый» инфаркт мозга [104].

МПИ мозга (микроинфаркты)

Проблема малых инфарктов головного мозга еще более актуализировалась в связи с тем, что совсем недавно к спектру бессимптомных инфарктов мозга, наряду с МГИ, были отнесены очень мелкие (от 50—400 мкм до 3 мм) церебральные микроинфаркты, локализующиеся в коре и подлежащем белом веществе мозга, которые могут обнаруживаться при микроскопическом исследовании мозга в случаях аутопсии, но не распознаются на обычных структурных МРТ. Их прижизненная визуализация стала возможной только при использовании высокопольной МРТ с высоким разрешением (7 Тл) [93]. Визуализация микроинфарктов на МРТ ограничивается размерами в 1—3 мм, в связи с чем их выявляемость составляет 0,5% от определяемых микроскопически.

Следует особо подчеркнуть, что МПИ были обнаружены в коре полушарий большого мозга и мозжечка при патологоанатомическом исследовании мозга в наблюдениях с атеросклеротической ангиоэнцефалопатией [13]. Установлено, что возникновение МПИ обусловлено, как правило, недостаточностью кровоснабжения коры и подлежащего белого вещества большого мозга при атеростенозе МАГ и мозговых артерий или их ветвей, а также тромбоили атероэмболией этих ветвей. Нередки сочетания МПИ с атеросклеротическими МГИ и инфарктами большей величины, локализующимися в одном или обоих полушариях, стволе мозга или мозжечке, в одном и том же случае.

Церебральные микроинфаркты, по данным литературы, встречаются в 15 раз чаще, чем «обычные» «немые» инфаркты (в первую очередь МГИ). Их вклад в клинические проявления, в частности в развитие когнитивных нарушений и деменции, и прогноз пока неясны и требуют дальнейшего изучения [93].

Генетические исследования МГИ

Существует необходимость в крупных генетических исследованиях для оценки наличия генетических факторов риска развития отдельных подтипов ишемического инсульта. Пока не обнаружено генов, ассоциированных с развитием МГИ и поражением белого вещества головного мозга. Эти открытия могут позволить определить новые терапевтические цели, направленные на профилактику инсульта и нейропротекцию [85].

В последние годы были проведены генетические исследования при различных подтипах ишемического инсульта, включая ЛИ [93]. Было показано, что ген ангиотензинпревращающего фермента и ген ангиотензиногена связаны с неврологическими проявлениями МГИ. Гомозиготность по аллелю G полиморфизма гена *Glu298Asp*, кодирующего синтез эндотелиальной NO-синтазы, связана с развитием инфаркта мозга и особенно ЛИ. Полиморфизм гена ангиотензиногена *M235T* позволяет оценить фактор риска развития ЛИ. В литературе также имеются данные о связи между МГИ и полиморфизмом генотипа интерлейкина-6.

В недавних исследованиях была проведена оценка связи между генетическими факторами риска деменции (ApoE&4), ГИБВ и АГ. Был продемонстрирован синергический эффект гипертензии и аллеля ApoE&4 на ускорение когнитивных нарушений у пожилых пациентов. Выявлено, что гомозиготы ApoE&4 имели более выраженную ГИБВ, больше МГИ и микрокровоизлияний, чем те, кто не имел аллеля &4 [110].

Экспериментальные модели МГИ

С целью дальнейшей разработки вопросов патогенеза МГИ, хронической ишемии белого вещества, а также лежащей в их основе ЦМА проводится активный поиск экспериментальных моделей этой патологии, что необходимо для апробирования новых методов терапии и профилактики. Однако, несмотря на использование ряда животных, до настоящего времени нет ни одной адекватной экспериментальной модели, целиком воспроизводящей ЦМА человека, каждая из них потенциально может быть использована для изучения лишь отдельных аспектов этой патологии [111].

Одной из наиболее перспективных моделей является полученная недавно модель трансгенных мышей с фенотипом, релевантным к CADASIL (CADASIL NOTCH3 трансгенные мыши). Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) является редкой моногенной формой ЦМА, вызванной мутацией в NOTCH3, большого транс-

мембранного рецептора, выявленного в миоцитах сосудов крупных артерий. У CADASIL имеется много сходства с гипертензивной микроангиопатией с МГИ и ГИБВ по данным нейровизуализации, клиническому профилю и нейропатологии, но они отличаются более ранними клиническими проявлениями и меньшей зависимостью от АГ [111].

Лечение и профилактика ЛИ

Большое внимание в литературе уделяется вопросам адекватной терапии и вторичной профилактики ЛИ. При этом подчеркивается, что необходимым условием для определения оптимальных стратегий лечения ЛИ в острой стадии, а также вторичной профилактики инсульта у пациентов с МГИ является определение правильного этиологического и патофизиологического диагноза с учетом его гетерогенности. Вторичная профилактика инсульта включает адекватное воздействие на факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний, особенно на АГ и сахарный диабет [85].

Существует большое количество доказательств, подтверждающих эффективность гипотензивной терапии для профилактики инсульта. Адекватное лечение АГ оказывает непосредственное влияние на снижение частоты развития инсульта и рецидивов. Контроль цифр АД может уменьшить прогрессирование процесса, вызывающего ГИБВ и когнитивных нарушений сосудистого типа, что подтверждает роль АГ в качестве важнейшего модифицируемого фактора риска развития МГИ и ЦМА. Существует большое количество доказательств, подтверждающих эффективность гипотензивной терапии для профилактики инсульта [85].

По мнению экспертов, несмотря на то что ЛИ составляет $^1/_4$ всех инфарктов головного мозга, некоторые стратегические аспекты его профилактики до сих пор не определены [85]. Это обусловлено недостаточной верификацией конкретного патогенетического механизма его возникновения, в частности характера микроангиопатии, приводящей к развитию фокальной ишемии мозга (гипертонический стеноз, стенозирующий атероматоз, кардиогенная или артерио-артериальная тромбоэмболия). С целью определения эффективности антиагрегантной, антикоагулянтной, противолипидемической и других форм терапии для предупреждения рецидива МГИ и сохранения когнитивных функций у пожилых пациентов необходимо проведение в будущем проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований различных патогенетических подтипов ЛИ.

Заключение

Благодаря широкому внедрению в практику высокоинформативных методов нейровизуализации, в первую очередь новейших методик МРТ, позволяющих прижизненно диагностировать МГИ мозга на разных стадиях их развития, а также проведению фундаментальных патоморфологических и широкомасштабных проспективных популяционных исследований, значительно расширились представления о патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе одного из распространенных патогенетических подтипов ишемических НМК — ЛИ, чаще всего возникающего при АГ и АС. Получены убедительные данные, подтверждающие гетерогенный морфо- и патогенез, а также характер микроангиопатии, лежащей в основе развития МГИ мозга, сопровождающего развитием ЛИ с характерными морфологическими, нейровизуализационными признаками и клиническими проявлениями.

Чрезвычайно высокая актуальность проблемы МГИ обусловлена не только их большой долей в общей структуре острых ишемических НМК, включая ЛИ (около $^1/_4$ всех случаев ишемического инсульта), но и тем, что они, как показали многочисленные нейровизуализационные исследования и клинико-нейровизуализационные сопоставления последних десятилетий, составляют значительную часть бессимптомных («немых») инфарктов мозга. Установлено, что множественные бессимптомные МГИ свидетельствуют о повторных эпизодах ишемических НМК, вносят, наряду с ишемической патологией белого вещества полушарий большого мозга, большой вклад в развитие хронической цереброваскулярной патологии, когнитивных нарушений и сосудистой (мультиинфарктной) деменции, а также являются предикторами развития тяжелого геморрагического или ишемического инсульта у больных с АГ и АС.

Все это чрезвычайно актуализирует проблематику МГИ с учетом их гетерогенной природы, лакунарного состояния мозга и места ЛИ среди других подтипов ишемического инсульта с целью разработки методов их дифференцированной терапии и профилактики. В последние годы в мировой литературе появилось большое количество исследований, посвященных этой проблеме, в рамках концепции «Cerebral small vessel disease» (церебральной микроангиопатии).

Одной из наиболее актуальных и активно разрабатываемых проблем остается соотношение МГИ, в том числе бессимптомных, с диффузной ишемической патологией белого вещества и вклад МГИ в развитие мультиинфарктной деменции.

В аспекте дальнейшего изучения патогенеза МГИ одно из центральных мест занимает дальнейшее изучение нарушения проницаемости ГЭБ и дисфункции эндотелия при церебральной микроангиопатии, приводящей как к очаговой ишемической патологии мозга в виде МГИ, так и к часто сочетающимися с ними при АГ диффузным изменениям белого вещества. В связи с этим важной задачей является создание адекватных экспериментальных моделей МГИ, что необходимо для апробирования новых методов их терапии и профилактики.

Высокую актуальность сохраняет проблема гипертонических и атеросклеротических МГИ и лакунарного состояния головного мозга в связи с высокой распространенностью этого вида ишемических НМК, являющихся предикторами массивных интрацеребральных гематом и крупных инфарктов мозга. Необходимо их дальнейшее углубленное изучение с анализом результатов клинических, нейровизуализационных и морфологических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. *Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
   Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. *Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika*. M.: MEDpress-inform; 2016. (In Russ.).
2. Пирадова М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. *Инсульт: современные технологии диагностики и лечения*. 3-е изд. М: МЕДпресс-информ; 2018.
   Piradova MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu. *Insul't: sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya*. 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke*. 2015;17(2):94-100. https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.94
4. Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Лакунарный инфаркт — особая форма очаговой сосудистой патологии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1983;83(7):1015-1021.
   Vereshchagin NV, Kalashnikova LA, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Lakunarnyy infarkt — osobaya forma ochagovoy sosudistoy patologii golovnogo mozga. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1983;83(7):1015-1021. (In Russ.)
5. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патологоанатомическом аспекте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1984;84(7):1016-1020.
   Koltover AN, Lyudkovskaya IG, Gulevskaya TS, Morgunov VA. Gipertonicheskaya angioentsefalopatiya v patologoanatomicheskom aspekte. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1984;84(7):1016-1020. (In Russ.).
6. Людковская И.Г., Гулевская Т.С. К морфологии и патогенезу изменений белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988;88(7):25-32.
   Lyudkovskaya IG, Gulevskaya TS. K morfologii i patogenezu izmeneniy belogo veshchestva polushariy golovnogo mozga pri arterial'noy gipertonii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1988;88(7):25-32. (In Russ.).
7. Калашникова Л.А. Лакунарные инфаркты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988;88(1):131-140.
   Kalashnikova LA. Lakunarnye infarkty. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1988;88(1):131-140. (In Russ.).
8. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертония и патология белого вещества головного мозга. *Архив патологии*. 1992;2:53-59.
   Gulevskaya TS, Lyudkovskaya IG. Arterial'naya gipertoniya i patologiya belogo veshchestva golovnogo mozga. *Arkhiv Patologii*. 1992;2:53-59. (In Russ.).
9. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе (патогенез и критерии морфологической диагностики). *Архив патологии*. 1994;2:33-38.
   Morgunov VA, Gulevskaya TS. Malye glubinnye infarkty golovnogo mozga pri arterial'noy gipertonii i ateroskleroze (patogenez i kriterii morfologicheskoy diagnostiki). *Arkhiv Patologii*. 1994;2:33-38. (In Russ.).
10. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. *Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии*. М.: Медицина; 1997.
    Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii*. M.: Meditsina; 1997. (In Russ.).
11. Максимова М.Ю. *Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2002.
    Maksimova MYu. *Malye glubinnye (lakunarnye) infarkty golovnogo mozga pri arterial'noy gipertonii i ateroskleroze:* Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2002. (In Russ.).
12. Калашникова Л.А., Кулов Б.Б., Гулевская Т.С., Коновалов Р.Н. Лакунарный инфаркт и субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(10):22-27.
    Kalashnikova LA, Kulov BB, Gulevskaya TS, Konovalov RN. Lakunarnyy infarkt i subkortikal'naya arterioskleroticheskaya entsefalopatiya. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(10):22-27. (In Russ.).
13. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. *Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии*. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2009.
    Gulevskaya TS, Morgunov VA. *Patologicheskaya anatomiya narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii*. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Meditsina; 2009. (In Russ.).
14. Шевченко Ю.Л., Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. *Лакунарный инфаркт головного мозга*. М.: Издание Российской академии естественных наук; 2011.
    Shevchenko YuL, Kuznetsov AN, Vinogradov OI. *Lakunarnyy infarkt golovnogo mozga*. M.: Izdanie Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk; 2011. (In Russ.).
15. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-784.
16. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968;12(1):1-15.
17. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982;32(8):871-876.
18. Gouw A, van der Flier W, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, Schmidt R, Scheltens P, Barkhof F; LADIS Study Group. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period. The Leukoaraiosis and disability study. *Stroke*. 2008;39(5):1414-1420. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.498535
19. Wardlaw J. What is a lacune? *Stroke*. 2008;39(11):2921-2922. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523795
20. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, Anderson CS, Hankey GJ, Jamrozik K, Appelros P, Sudlow CL. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke*. 2010;41(4):624-629. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558809
21. Potter GM, Marlborough FJ, Wardlaw JM. Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging. *Stroke*. 2011;42(2):359-366. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.594754
22. Араблинский А.В., Макатрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. Нейровизуализационные маркеры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии. *REJR*. 2014;4(1):24-33.
    Arablinskiy AV, Makatrova TA, Trusova NA, Levin OS. Neyrovizualizatsionnye markery tserebral'noy mikroangiopatii po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii. *REJR*. 2014;4(1):24-33. (In Russ.).
23. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):90-99. https://doi.org/10.17116/jnevro20181182190-99
    Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Dobrynina LA. Aktual'nye problemy patologii golovnogo mozga pri tserebral'noy mikroangiopatii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):90-99. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181182190-99
24. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной ангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):61-68. https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9
    Gnedovskaya EV, Dobrynina LA, Krotenkova MV, Sergeeva AN. MRT v otsenke progressirovaniya tserebral'noy angiopatii. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii*. 2018;12(1):61-68. (In Russ.). https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9
25. Gomis M, Sobrino T, Ois A, Millán M, Rodríguez-Campello A, Pérez de la Ossa N, Rodríguez-González R, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Roquer J, Dávalos A. Plasma beta-amyloid 1-40 is associated with the diffuse small vessel disease subtype. *Stroke*. 2009;40(10):3197-3201. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559641
26. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010;119(3):277-290. https://doi.org/10.1007/s00401-010-0652-7
27. Doubal FN, MacLullich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010;41(3):450-454. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914
28. Knottnerus IL, Govers-Riemslag JW, Hamulyak K, Rouhl RP, Staals J, Spronk HM, van Oerle R, van Raak EP, Lodder J, ten Cate H, van Oostenbrugge RJ. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010;41(8):1617-1622. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.576223

29. Fisher M. Cerebral microbleeds and white matter disease: separated at birth? *Eur J Neurol.* 2012;19(1):2-3. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03466.x

30. Kang DW, Han MK, Kim HJ, Yun SC, Jeon SB, Bae HJ, Kwon SU, Kim JS. New ischemic lesions coexisting with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2012;79(9):848-855. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182648a79

31. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483-497. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70060-7

32. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-838. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8

33. Pantoni L, Gorelick PB. *Cerebral small vessel disease.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014.

34. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):72-94. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.116

35. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, Montaner J, Wolfson L, Iadecola C, Zlokovic BV, Joutel A, Dichgans M, Duering M, Schmidt R, Korczyn AD, Grinberg LT, Chui HC, Hachinski V. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):6-25. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172

36. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2016;47(2):554-560. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009627

37. Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, Weiner MW, Chui HC. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke.* 2008;39(2):397-402. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.491795

38. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, Wardlaw JM. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke.* 2010;41(2):267-272. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566307

39. Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Лакунарное состояние и кровоизлияние в головной мозг. *Архив патологии.* 1980;9:23-28.
Morgunov VA, Gulevskaya TS. Lakunarnoe sostoyanie i krovoizliyanie v golovnoy mozg. *Arkhiv Patalogii.* 1980;9:23-28. (In Russ.).

40. Mohr JP. Lacunes. *Stroke.* 1982;13(1):3-11.

41. Fisher CM, Caplan LR. Basilar artery branch occlusion: a cause of pontine infarction. *Neurology.* 1971;21(9):900-905.

42. Колтовер А.Н., Моргунов В.А., Людковская И.Г. Гипертоническая ангиопатия головного мозга. *Архив патологии.* 1986;11:34-39.
Koltover AN, Morgunov VA, Lyudkovskaya IG. Gipertonicheskaya angiopatiya golovnogo mozga. *Arkhiv Patalogii.* 1986;11:34-39. (In Russ.).

43. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии (опыт системного анализа). *Вестник РАМН.* 1999;5:3-8.
Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Strukturno-funktsional'nye urovni sosudistoy sistemy i patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii (opyt sistemnogo analiza). *Vestnik RAMN.* 1999;5:3-8. (In Russ.).

44. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии с позиций системного подхода. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2001;1:23-25.
Vereshchagin NV, Morgunov VA, Gulevskaya TS. Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii s pozitsiy sistemnogo podkhoda. *Patoljgicheskaia Fiziologija i Eksperimentalnaia Terapiya.* 2001;1:23-25. (In Russ.).

45. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Суслина З.А. Структурно-функциональные уровни сосудистой системы и патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. В кн.: *Очерки ангионеврологии.* М.: Атмосфера; 2005.
Gulevskaya TS, Morgunov VA, Suslina ZA. Strukturno-funktsional'nye urovni sosudistoy sistemy i patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii. V kn.: *Ocherki angionevrologii.* M.: Atmosfera; 2005. (In Russ.).

46. Гулевская Т.С. *Патология белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертонии с нарушениями мозгового кровообращения:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1994.
Gulevskaya TS. *Patologiya belogo veshchestva polushariy golovnogo mozga pri arterial'noy gipertonii s narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya:* Dis. ... d-ra med. nauk. M. 1994. (In Russ.).

47. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke.* 2007;38(9):2619-2625. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.489112

48. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke.* 2008;39(10):2712-2719. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.513176

49. Maclullich AM, Ferguson KJ, Reid LM, Deary IJ, Starr JM, Seckl JR, Bastin ME, Wardlaw JM. Higher systolic blood pressure is associated with increased water diffusivity in normal-appearing white matter. *Stroke.* 2009;40(12):3869-3871. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.547877

50. Gorelick PB, Bowler JV. Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2010;41(2):93-98. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.569921

51. Wardlaw J, Sandercock P, Dennis M, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke.* 2003;34(3):806-812. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.569921

52. Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Романова А.В. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(3):17-25.
Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Romanova AV. Prediktory massivnykh krovoizliyaniy v golovnoy mozg pri arterial'noy gipertonii. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2013;7(3):17-25. (In Russ.).

53. Брюхов В.В., Максимова М.Ю., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Современные возможности визуализации гипертензивных супратенториальных внутримозговых кровоизлияний. *Неврологический журнал.* 2007;6:36-42.
Bryukhov VV, Maksimova MYu, Konovalov RN, Krotenkova MV. Sovremennye vozmozhnosti vizualizatsii gipertenzivnykh supratentorial'nykh vnutrimozgovykh krovoizliyaniy. *Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2007;6:36-42. (In Russ.).

54. Кистенев Б.А., Максимова М.Ю., Брюхов В.В. Варианты нарушений мозгового кровообращения при артериальной гипертонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2007;1(3):49-55.
Kistenev BA, Maksimova MYu, Bryukhov VV. Varianty narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya pri arterial'noy gipertonii. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2007;1(3):49-55. (In Russ.).

55. Fisher M, Vasilevko V, Cribbs DH. Mixed cerebrovascular disease and the future of stroke prevention. *Transl Stroke Res.* 2012;3(1):39-51. https://doi.org/10.1007/s12975-012-0185-6

56. Folsom AR, Yatsuya H, Mosley TH Jr, Psaty BM, Longstreth WT Jr. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Ann Neurol.* 2012;71(4):552-629. https://doi.org/10.1002/ana.22690

57. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Чайковская Р.П. Повторные инфаркты головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. *Архив патологии.* 2003;4:21-28.
Gulevskaya TS, Morgunov VA, Chaykovskaya RP. Povtornye infarkty golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noy gipertonii. *Arkhiv Patologii.* 2003;4:21-28. (In Russ.).

58. Гулевская Т.С., Евдокименко А.Н. Инфаркты головного мозга в бассейне ветвей внутренней сонной артерии при атеросклерозе. *Архив патологии.* 2010;5:12-17.
Gulevskaya TS, Evdokimenko AN. Infarkty golovnogo mozga v basseyne vetvey vnutrenney sonnoy arterii pri ateroskleroze. *Arkhiv Patologii.* 2010;5:12-17. (In Russ.).

59. Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С. Одиночные и множественные инфаркты головного мозга при атеросклерозе: морфология и патогенез. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2011;1:11-18.
Evdokimenko AN, Gulevskaya TS. Odinochnye i mnozhestvennye infarkty golovnogo mozga pri ateroskleroze: morfologiya i patogenez. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2011;1:11-18. (In Russ.).

60. Ануфриев П.Л., Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С. Инфаркты головного мозга при атеросклерозе артерий вертебробазилярной системы. *Архив патологии.* 2018;1:3-10.

Anufriev PL, Evdokimenko AN, Gulevskaya TS. Infarkty golovnogo mozga pri ateroskleroze arteriy vertebrobazilyarnoy sistemy. *Arkhiv Patologii*. 2018;1:3-10. (In Russ.).

61. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005;36(3):567-577. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1
62. Arquizan C, Lamy C, Mas J. Simultaneous supratentorial multiple cerebral infarctions. *Rev Neurol (Paris)*. 1997;153(12):748-753.
63. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 1998;55(9):1217-1225.
64. Spolveri S, Baruffi MC, Cappelletti C, Semerano F, Rossi S, Pracucci G, Inzitari D. Vascular risk factors linked to multiple lacunar infarcts. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8(3):152-157. https://doi.org/10.1159/000015841
65. Altieri M, Metz RJ, Müller C, Maeder P, Meuli R, Bogousslavsky J. Multiple brain infarcts: clinical and neuroimaging patterns using diffusion-weighted magnetic resonance. *Eur Neurol*. 1999;42(2):76-82. https://doi.org/10.1159/000069415
66. Roh JK, Kang DW, Lee SH, Yoon BW, Chang KH. Significance of acute multiple brain infarction on diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2000;31(3):688-694.
67. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke*. 2011;42(4):1140-1145. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600114
68. Boon A, Lodder J, Heuts-van Raak L, Kessels F. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke. Relationship with index-stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke*. 1994;25(12):2384-2390.
69. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke*. 1995;26(3):380-385.
70. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 1998;55(9):1217-1225.
71. Giele JL, Witkamp TD, Mali WP, van der Graaf Y; SMART Study Group. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke*. 2004;35(3):742-746. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000117572.56058.2A
72. Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshita M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*. 2008;39(11):2929-2935. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516575
73. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997;28(10):1932-1939.
74. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, Price T; Cardiovascular Health Study Collaborative Reseach Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2001;57(7):1222-1229.
75. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke*. 2006;37(2):466-470.
76. Яхно Н.Н., Лаврентьева М.А. Клинико-гемодинамические особенности атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1994;94:3-5.
Yakhno NN, Lavrent'yeva MA. Kliniko-gemodinamicheskie osobennosti ateroskleroticheskoy distsirkulyatornoy entsefalopatii. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 1994;94:3-5. (In Russ.).
77. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. *Неврологический журнал*. 1999;4:4-11.
Damulin IV. Sosudistaya dementsiya. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 1999;4:4-11. (In Russ.).
78. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, Volot F, Lorenzini JL, Becker F, Dumas R. Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res*. 1998;20(1):15-18.
79. Bamford JM, Warlow CP. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke*. 1988;19(9):1074-1082.
80. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986;17(6):1084-1089.
81. Балунов О.А., Сафонова Н.Ю., Ананьева Н.И. *Лакунарные инфаркты головного мозга: клиника, диагностика, вторичная профилактика*. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2009.
Balunov OA, Safonova NYu, Anan'yeva NI. *Lakunarnye infarkty golovnogo mozga: klinika, diagnostika, vtorichnaya profilaktika*. SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2009. (In Russ.).
82. Nah HW, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Diversity of single small subcortical infarctions according to infarct location and parent artery disease: analysis of indicators for small vessel disease and atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41(12):2822-2827. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599464
83. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. *Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия*. М. 2005.
Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionova VG. *Ishemicheskiy insul't: krov', sosudistaya stenka, antitromboticheskaya terapiya*. M. 2005. (In Russ.).
84. Sixma JJ. The prethrombotic state. *Br J Haematol*. 1980;46(4):515-522.
85. Arboix A, Blanco-Rojas L, Martí-Vilalta JL. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(3):261-276. https://doi.org/10.1586/14737175.2014.884926
86. Esiri M, Englund E, Pantoni L, Gorelick PB. *Pathologic aspects of the ischemic consequenses of small vessel disease on brain parenchyma. In Cerebral small vessel disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014;3:16-28.
87. Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke*. 1993;24(5):652-656.
88. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lewis SC, Sudlow CL. Differences between ischemic stroke subtypes in vascular outcomes support a distinct lacunar ischemic stroke arteriopathy: a prospective, hospital-based study. *Stroke*. 2009;40(12):3679-3684. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558221
89. Jackson CA, Hutchison A, Dennis MS, Wardlaw JM, Lindgren A, Norrving B, Anderson CS, Hankey GJ, Jamrozik K, Appelros P, Sudlow CL. Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy? *Stroke*. 2010;41(4):624-629. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.558809
90. Rajapakse A, Rajapakse S, Sharma JC. Is investigating for carotid artery disease warranted in non-cortical lacunar infarction? *Stroke*. 2011;42(1):217-220. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600064
91. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, Di Carlo A, Osseby GV, Moreau T, Giroud M. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008;39(7):1945-1951. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510933
92. Phillips SJ, Dai D, Mitnitski A, Gubitz GJ, Johnston KC, Koroshetz WJ, Furie KL, Black S, Heiselman DE; GAIN Americas Investigators. Clinical diagnosis of lacunar stroke in the first 6 hours after symptom onset: analysis of data from the glycine antagonist in neuroprotection (GAIN) Americas trial. *Stroke*. 2007;38(10):2706-2711. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487744
93. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke*. 2015;17(2):94-100. https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.94
94. Калашникова Л.А., Кадыков А.С., Гулевская Т.С. Когнитивные нарушения и деменция при субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая геронтология*. 1996;1:22-26.
Kalashnikova LA, Kadykov AS, Gulevskaya TS. Kognitivnye narusheniya i dementsiya pri subkortikal'noy arterioloskleroticheskoy entsefalopatii v pozhilom i starcheskom vozraste. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 1996;1:22-26. (In Russ.).
95. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал*. 1998;2:7-13.
Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Kadykov AS, Shakhparonova NV. Subkortikal'naya arterioskleroticheskaya entsefalopatiya (kliniko-morfologicheskoe issledovanie). *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 1998;2:7-13. (In Russ.).
96. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. 1965. *Neurology*. 1998;50(4):841-852.
97. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct: long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2001;32(11):2592-2596
98. Arauz A, Murillo L, Cantú C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*. 2003;34(10):2453-2458. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000090351.41662.91

99. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke.* 2003;34(10):2471-2474. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000089684.41902.CD

100. Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis.* 2003;16(3):280-285. https://doi.org/10.1159/000071128

101. Warach S, Baron JC. Neuroimaging. *Stroke.* 2004;35(2):351-353. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000115163.59487.FD

102. Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. *Stroke.* 1995;26(3):380-385.

103. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H. Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke.* 2001;32(5):1116-1119.

104. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA, Fraser JF. Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke.* 2014;45(11):3461-3471. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005919

105. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:65-74. https://doi.org/10.2147/VHRM.S81807

106. Finn C, Giambrone AE, Gialdini G, Delgado D, Baradaran H, Kamel H, Gupta A. The Association between Carotid Artery Atherosclerosis and Silent Brain Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(7):1594-1601. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.028

107. Жетишев Р.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А., Камчатнов П.Р. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спецвыпуск)*. 2014;114(3):3-6.
Zhetishev RR, Mikhaylova NA, Ivashchenko RA, Kamchatnov PR. Asimptomnye infarkty golovnogo mozga: faktory riska i kognitivnye narusheniya. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsvypusk)*. 2014;114(3):3-6. (In Russ.).

108. Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(5):540-542. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.190298

109. Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, Kjartansson O, Lopez O, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke.* 2009;40(3):677-682. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.530212

110. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-558. https://doi.org/10.1007/s11906-013-0398-4

111. Hainsworth A, Markus H, Pantoni L, Gorelick PB. *Experimental animal models of cerebral small vessel disease. In Cerebral small vessel disease.* Cambridge: Cambridge University Press; 2014;5:42-51.

Поступила 08.06.19

Received 08.06.19

Принята к печати 28.06.19

Accepted 28.06.19