

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения

В статье рассматривается актуальность проблемы церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС), которая служит важной причиной ишемического и геморрагического инсульта, сопряжена с развитием когнитивных нарушений и осложнений антитромботической терапии. Кратко представлены актуальные вопросы этиологии и патогенеза заболевания. С точки зрения клинической картины, нейровизуализации и особенностей терапевтической тактики подробно обсуждены спорадическая неамилоидная микроангиопатия, церебральная амилоидная ангиопатия и церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Предложены алгоритм диагностики ЦБМС у пациентов, поступивших в стационар с инсультом, и дифференцированный подход к их лечению. Отмечается, что учет нейровизуализационных проявлений ЦБМС необходим для безопасного и более эффективного лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: церебральная болезнь мелких сосудов; спорадическая неамилоидная микроангиопатия; церебральная амилоидная ангиопатия; CADASIL; инсульт; профилактика.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):4–17.

Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990*

The paper considers the relevance of the problem of cerebral small vessel disease (CSVD) that is an important cause of ischemic and hemorrhagic stroke, associated with the development of cognitive impairment and complications of anti-thrombotic therapy. It presents briefly the current issues of etiology and pathogenesis of the disease. Sporadic non-amyloid microangiopathy, cerebral amyloid angiopathy, and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) are discussed in detail from the point of view of their clinical presentation, neuroimaging, and features of therapeutic tactics. An algorithm for diagnosing CSVD in patients admitted to hospital for stroke and a differentiated approach to their treatment are proposed. Consideration of the neuroimaging manifestations of CSVD is noted to be necessary for the safe and more effective treatment of patients with cerebrovascular diseases.

Keywords: cerebral small vessel disease; sporadic non-amyloid microangiopathy; cerebral amyloid angiopathy; CADASIL; stroke; prevention.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):4–17.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17

Под мелкими церебральными сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, венулы и мелкие вены) диаметром от 5 мкм до 2 мм, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [1]. Мелкие артерии и артериолы делятся на пенетрирующие («корковые» и «медуллярные» артерии) и перфорирующие (кровообеспечивающие базальные ядра, зрительный бугор и структуры ствола головного мозга) [1, 2]. Поверхностные и глубокие артериолы представляют собой конечные ветви, имеют ограниченные коллатерали и встречаются в пограничной зоне вокруг боковых желудочков [1].

Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — термин, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, и используемый для описания нейропатологических, клинических и нейровизуализационных феноменов. Трудности изучения ЦБМС связаны с невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, часто практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике [2, 3]. Клиническая значимость ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (КН), связана с постураль-

Таблица 1. МРТ-характеристика маркеров ЦБМС (по STRIVE v1 [11], с дополнениями)

Маркер	Описание
Недавний мелкий подкорковый инфаркт	Недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером до 20 мм
Лакуна	Круглый овальный подкорковый очаг с однородным МР-сигналом, идентичным ликвору, диаметром от 3 до 15 мм, соответствующий предшествующему мелкому острому подкорковому инфаркту или кровоизлиянию в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы
Гиперинтенсивность белого вещества сосудистого происхождения	Изменение сигнала от белого вещества различного размера со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных импульсных последовательностях (FLAIR) без кавитации (сигнал отличается от ликвора). Очаги в подкорковом сером веществе или стволе носят название «подкорковая гиперинтенсивность»
Периваскулярные пространства	Заполненные жидкостью пространства, следующие по ходу сосуда, когда он проходит через серое или белое вещество. Пространства имеют интенсивность сигнала, аналогичную ликвору, во всех импульсных последовательностях. Пространства кажутся линейными при визуализации параллельно ходу сосуда и имеют округлую или овальную форму, диаметром обычно <3 мм, при визуализации перпендикулярно ходу сосуда
Церебральные микрокровоизлияния	Небольшие (обычно 2–5 мм в диаметре, но иногда до 10 мм) участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо, чувствительных по магнитной восприимчивости
Корковый поверхностный сидероз	Четко очерченные криволинейные гомогенные зоны понижения сигнала (черные) на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо в поверхностных слоях коры, субарахноидальном пространстве. Если в соответствующей зоне отмечается также гиперинтенсивность сигнала от субарахноидального пространства на FLAIR (или снижение плотности на КТ), рекомендуется термин «острые конвекситальные субарахноидальные кровоизлияния»
Острый клинически явный микроинфаркт	Гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ. Изо- или гипоинтенсивный МР-сигнал измеряемого коэффициента диффузии (ADC) (для исключения эффекта T2-просвечивания на T2-ВИ). Изо- или гиперинтенсивный МР-сигнал по T2*-ВИ или другой последовательности градиентного эхо, чувствительной по магнитной восприимчивости. Любое расположение очага инфаркта. Наибольший размер <5 мм
Не острый корковый микроинфаркт	Гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ последовательности (FLAIR и T2). Гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ. Изоинтенсивный МР-сигнал на T2*-ВИ последовательности или другой последовательности градиентного эхо, чувствительной по магнитной восприимчивости. Локализация в пределах коры головного мозга и наибольший размер <4 мм. Отличаются от видимых периваскулярных пространств. Видимы по крайней мере в двух плоскостях (сагиттальной, поперечной, коронарной)
Атрофия мозга	Уменьшение объема головного мозга, не связанное с конкретным макроструктурным фокальным повреждением, таким как травма или инфаркт. Инфаркт не включается в данное понятие

Примечание. ВИ — взвешенные изображения, КТ — компьютерная томография, ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения.

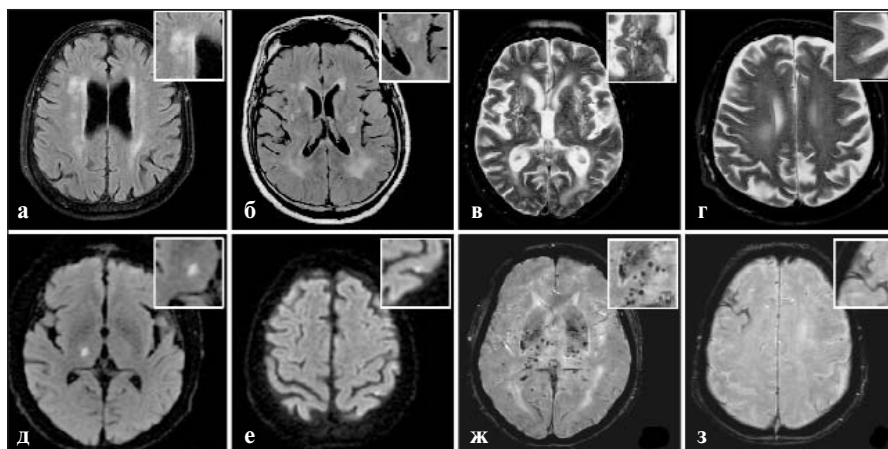


Рис. 1. МРТ-маркеры ЦБМС. а — гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б — лакуна (FLAIR); в — расширенные глубокие периваскулярные пространства (T2); г — кортикальная атрофия (T2); д — острый (недавний) лакунарный инфаркт (ДВИ); е — острый клинически явный церебральный микроинфаркт (ДВИ); ж — глубокие церебральные микрокровоизлияния (SWAN); з — фокальный корковый поверхностный сидероз (SWAN)

ными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. ЦБМС является непосредственной причиной каждого пятого инсульта, в два раза повышает риск развития мозговой катастрофы, сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и системного тромболизиса [2, 3]. Представляя собой процесс, снижающий структурный и функциональный церебральный резерв, ЦБМС оказывает негативное влияние на течение других неврологических болезней, в частности болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, и должна рассматриваться в качестве важнейшей терапевтической мишени [4–6]. ЦБМС представляет собой основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии, под которой понимается хрониче-

чески протекающее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций [7].

Классификация

С точки зрения патогенеза L. Pantoni классифицирует ЦБМС на 6 типов [1, 2]:

- 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА);
- 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА);
- 3) наследственная ЦБМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена *COL4A1* и др.);
- 4) воспалительная и иммуноопосредованная ЦБМС;
- 5) венозный коллагеноз;
- 6) другие варианты.

Цель настоящего обзора заключается в сравнительной характеристике СНАМА, ЦАА и CADASIL с позиций диагностики и лечения в прикладном аспекте, тогда как общие вопросы освещены в предыдущих публикациях [8–10].

МРТ-маркеры

Основными проявлениями ЦБМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) служат лакунарные инфаркты (ЛИ), лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), расширение периваскулярных пространств (ПВП), церебральные микроинфаркты (ЦМИ), а также внутримозговые кровоизлияния (ВМК), церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и корковый поверхностный сидероз (КПС; табл. 1, рис. 1) [1–3, 11].

Спорадическая неамилоидная микроангиопатия

СНАМА имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), а также других сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) [1].

Известно, что средний преморбидный уровень систолического артериального давления (АД) в течение 20 лет строго ассоциирован с выраженностью МРТ-проявлений ЦБМС у пациентов (когорты OXVASC) с ишемическим инсультом (ИИ) или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [12]. На этой же когорте продемонстрировано, что у лиц моложе 60 лет МРТ-проявления ЦБМС, особенно ЦМК, связаны с функцией почек [13]. Неограниченное потребление соли рассматривается в качестве значимого ФР прогрессирования ЦБМС [14]. При СД наблюдается тесная взаимосвязь между ЦБМС и ретинальными микроваскулярными аномалиями [15]. Данные взаимосвязи позволяют говорить о континууме, составляющими которого являются АГ, хроническая болезнь почек, СД и ЦБМС [16]. Помимо влияния традиционных сосудистых ФР, все большее значение в патогенезе ЦБМС отводится генетическим предпо-

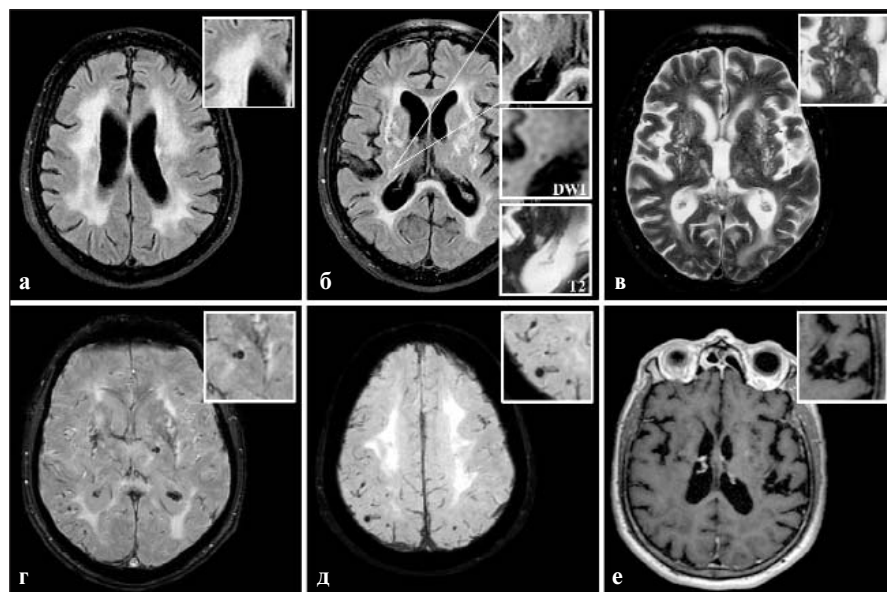


Рис. 2. Спектр МРТ-маркеров у пациента 59 лет со спорадической неамилоидной ангиопатией, проявляющейся сосудистой деменцией на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии. Результат Монреальской шкалы когнитивных функций – 11 баллов, батареи лобных тестов – 6 баллов. а – гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б – лакуна (FLAIR, ДВИ, T2); в – расширенные глубокие периваскулярные пространства (T2); г – глубокое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); д – долевое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); е – кортикальная атрофия (T1)

сылкам (конкретные локусы, например 16q24.2; генетические варианты, которые ранее считались ассоциированными с семейными формами ЦБМС, – *COL4A2*; гетерогенные мутации при рецессивных формах моногенных вариантов ЦБМС – *HTRA1* [17–19]), а также микробиому полости рта и заболеваниям периодонта [20, 21].

СНАМА вовлекает преимущественно мелкие перфорирующие артерии в области базальных ядер и глубокого белого вещества, которые поражаются по механизму артериолосклероза, фибриноидного некроза, липоглиалиноза, дистального атеросклероза и формирования микроаневризм [1, 2]. Важнейшими звеньями патогенеза заболевания служат эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), гипоперфузия («ЦБМС пенумбра»), нейровоспаление, нарушение структуры и функций отдаленных участков мозга (вторичная атрофия), дезорганизация структурных и функциональных связей головного мозга [1, 2, 3, 6, 22, 23].

В качестве основных нейровизуализационных маркеров СНАМА рассматриваются (рис. 2): ЛИ, лакуны, расширение ПВП, ВМК и ЦМК в глубоких отделах полушарий и стволе головного мозга, а также ЦМИ и ГБВ (лейкоареоз).

Под ПВП (Вирхова–Робина) понимают пространства, окружающие мелкие мозговые сосуды. В течение длительного времени физиологическая роль ПВП и патологическая значимость их расширения оставались неясными. ПВП являются основным элементом описанной в 2012 г. лимфатической (глиально-лимфатической) системы, поддерживающей гомеостаз в головном мозге. Благодаря регуляции тока цереброспинальной жидкости в паренхиме лимфатическая система осуществляет клиренс токсичных веществ и достав-

ку сигнальных молекул, а также метаболитов, необходимых для функционирования мозга. Ключевая роль в регуляции глимфатического пути принадлежит аквапорину 4 (водным каналам), а основным драйвером тока жидкости является пульсация мозговых сосудов. Примечательно, что глимфатический клиренс, в том числе бета-амилоида, происходит преимущественно во сне [24]. С учетом данных представлений, расширение ПВП расценивается как патологическое состояние, поскольку оно ассоциировано с лакунарным инсультом, ГБВ, КН, АГ, отложением амилоида, системным воспалением, нарушением ГЭБ и церебральной атрофией [25].

Лакунарные инфаркты при СНАМА важно отличать, во-первых, от стриокапсулярных инфарктов (>20 мм), связанных с эмболией или тромбозом средней мозговой артерии, атеромой в устье нескольких перфорирующих артерий, а также поражением передней ворсинчатой артерии, и, во-вторых, от лакун на фоне атероматоза интракраниальной магистральной артерии или проксимальной перфорирующей артериолы (branch atheromatous disease — BAD). Очаги, связанные с BAD, имеют больший размер, расположены в проксимальной части базальных ядер и часто не сопровождаются другими маркерами ЦБМС. На уровне очага при помощи нативной МРТ можно увидеть бляшку магистральной артерии [26]. Так как большинство лакун бессимптомны, то у пациента с лакунарным инфарктом в острой стадии на фоне СНАМА обязательно должны определяться лакуны с типичной локализацией на границе ГБВ [27]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ клинически актуального очага сомнительно, как и верификация данного типа инсульта лишь на основании наличия «лакунарного синдрома» (ввиду того что у 16–23% пациентов имеют место клинко-нейровизуализационные диссоциации) [28].

ЦМИ считаются наиболее распространенной формой церебральных инфарктов, и их идентификация возможна при помощи диффузионно-взвешенной и высокопольной структурной МРТ. ДВИ позволяет визуализировать ЦМК диаметром до 1–2 мм лишь в остром периоде. Случайное выявление на ДВИ одного-двух ЦМИ может отражать возникновение их в течение года в количестве нескольких сотен [29]. Маленькие клинически явные очаги на ДВИ определяются у 23–41% пациентов в течение 3 мес после ВМК, у 15% пациентов с ЦАА и недавним ВМК, у 6% пациентов с ИИ и 1–4% пациентов с КН и деменцией [30]. Единичный ЦМИ объемом 0,2 мм³ (или диаметром 0,5 мм) может нарушать нейрональную функцию в корковой зоне, по крайней мере в 12 раз превосходящей размер очага [31], что указывает на возможность рассматривания ЦМИ в качестве одного из субстратов сосудистых КН [32].

Для СНАМА характерно расположение ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях. В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК увеличивается с возрастом: с 6% в 45–50 лет до 36% к 80 годам и старше. При этом у лиц без сосудистых ФР встречаемость ЦМК составляет всего 2,3%. Частота ЦМК в популяции лиц без инсульта достигает 5%. При ИИ ЦМК выявляются у 15–35% пациентов, при геморрагическом инсульте — у 19–83% больных. Среди пациентов с ИИ ЦМК наиболее часто обнаруживаются при его лакунарном варианте (26–62%) [33, 34].

У пожилых пациентов без инсульта наличие ЦМК ассоциировано с повышением 5-летнего риска как ишемического (2,6%), так и геморрагического инсульта (0,7%). Наи-

большая клиническая значимость ЦМК, безусловно, связана с тем, что их наличие повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антитромботической терапии. Наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ИИ в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с пятью и более ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ИИ — в 2,7 раза. При данном количестве ЦМК абсолютные риски ишемического и геморрагического инсульта сравниваются [34, 35]. Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитика составляет 24%, и их определение сопряжено с повышенным риском клинически явной геморрагической трансформации и худшего функционального исхода, особенно при идентификации более 10 микрокровоизлияний [36].

Клинические варианты СНАМА гетерогенны и включают как острые цереброваскулярные события (ЛИ, ВМК), так и синдромы, характеризующиеся хроническим, зачастую прогрессирующим течением (сосудистые КН, постуральные нарушения, депрессия и тазовые расстройства) [1–3].

ЦБМС в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных причин сосудистых КН и постуральных расстройств [2], и с данной патологией связаны 45% случаев деменции [1]. Показано, что большее число признаков ЦБМС на МРТ сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц, при этом снижение когнитивных функций происходит параллельно с нарастанием проявлений патологии белого вещества. Ядром КН при ЦБМС являются замедление скорости психомоторных процессов и регуляторные нарушения, подробная характеристика которых представлена в нашем обзоре, посвященном сосудистым КН [9].

В качестве воспалительного варианта СНАМА можно рассматривать болезнь Бинсвангера, которая устанавливается при наличии клинического синдрома, включающего гиперрефлексию, нарушение ходьбы и регуляторные КН. Данные нарушения развиваются на фоне АГ и/или СД и сопровождаются наличием нейровизуализационных и ликворных биомаркеров демиелинизации, воспаления и повреждения ГЭБ [37]. С практической точки зрения выделение данного подвида ЦБМС не имеет большой практической ценности, так как не влияет на тактику ведения пациентов.

Церебральная амилоидная ангиопатия. Согласно данным аутопсии, ЦАА определяется у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, 42% лиц в возрасте 71–80 лет, 57% лиц в возрасте 81–90 лет и 69% лиц в возрасте 91–100 лет [38]. ЦАА развивается в результате хронического дегенеративного процесса, при котором средняя оболочка паренхиматозных артериол теряет гладкомышечные клетки с одновременным отложением эозинофильного гиалинового материала, преимущественно состоящего из более растворимого бета-амилоида-40, и развитием ряда вторичных изменений [39]. В основе ЦАА лежит нарушение элиминации белков вследствие прогрессирующей недостаточности периваскулярного интерстициального дренажа. Поэтому расширение ПВП в подкорковом белом веществе представляется одним из основных МР-маркеров ЦАА [40]. Отложение амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности ГЭБ [41]. Спорадическая ЦАА обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, протекает в легкой форме и остается клинически не актуальной, тогда как у пациентов ключевые проявления заболевания значительно варьируют. Возможно, клиниче-

ская и МРТ-гетерогенность ЦАА, отражающая ее разные нейропатологические подтипы, связана с особенностями цереброваскулярного отложения амилоида [41] и определяется воздействием генетических и сосудистых ФР [42].

Основные нейровизуализационные маркеры ЦАА включают: долевые гематомы, множественные строго долевые ЦМК, КПС, ГБВ, корковые ЦМИ и МРТ-видимые ПВП в полуовальном центре [43] (рис. 3).

Клинические варианты ЦАА представлены спонтанными долевыми ВМК, КН и деменцией, а также транзиторными фокальными неврологическими эпизодами (ТФНЭ) и амилоид-ассоциированным воспалением.

ТФНЭ ассоциированы с конвексальными субарахноидальными кровоизлияниями или КПС [41]. ТФНЭ наблюдаются у 14% пациентов с ЦАА и представляют собой рецидивирующие стереотипные транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Распространяющийся характер, короткая продолжительность и стереотипность эпизодов могут указывать на их эпилептический генез, корковую распространяющуюся деполяризацию или вазоспазм. Наличие ТФНЭ связано с повышенным риском симптомных долевого ВМК [42].

Умеренная и выраженная ЦАА ассоциирована с низкой скоростью восприятия и нарушением эпизодической памяти [44]. От пациентов с БА лица с ЦАА отличаются относительно сохранной эпизодической памятью при наличии регуляторных нарушений, тогда как от пациентов с ИИ — более низкими исполнительными и нейродинамическими показателями [45]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, несмотря на то что в течение болезни неминуемо присоединяется вторичная нейродегенерация [9, 46].

Постановка диагноза ЦАА проводится с применением Бостонских критериев 2018 г., согласно которым диагноз вероятной ЦАА устанавливается пациентам 55 лет и старше при наличии по данным КТ или МРТ множественных долевого, корковых или корково-подкорковых кровоизлияний (ВМК, ЦМК, допускаются мозжечковые кровоизлияния) или единичных долевого, коркового или корково-подкоркового кровоизлияний в сочетании с КПС при отсутствии других причин кровоизлияний [10, 47].

Прижизненная диагностика ЦАА обычно связана с манифестацией долевого ВМК, часто локализованного в затылочных и задних височных областях [48]. Нейропатологические исследования свидетельствуют о том, что частота ЦАА-ассоциированных ВМК у пожилых составляет от 2 до 23% [49] и доля ЦАА составляет 33% в структуре ВМК на фоне болезни мелких сосудов [50] и 54% в структуре доле-

вых гематом [51]. Развитие ВМК у пациентов с нетяжелой ЦАА провоцируется АГ и приемом антитромботических препаратов [49]. Пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, в сравнении с больными с гипертензионными кровоизлияниями, моложе, чаще имеют ВМК в анамнезе и низкое АД при поступлении, у них больше размер гематом и редко развивается прорыв крови в желудочки [50, 51]. У пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК в 5 раз выше риск рецидива геморрагического инсульта, чем у пациентов с гипертензивным ВМК; этот риск еще больше повышается при приеме антикоагулянтов [52, 53]. В 2018 г. предложены Эдинбург-

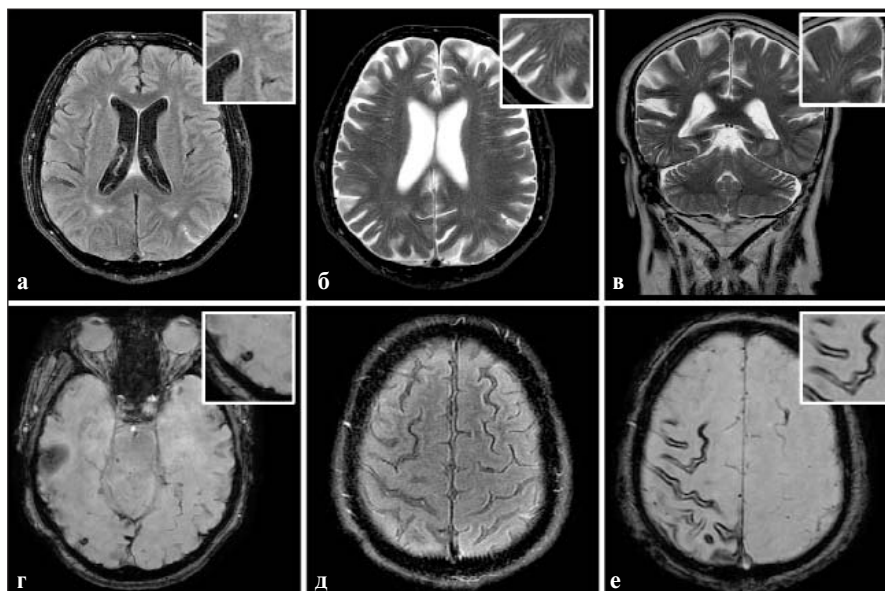


Рис. 3. Спектр МРТ-маркеров у пациента 73 лет с вероятной ЦАА, манифестировавшей в 2016 г. долевым ВМК. В феврале 2018 г. у пациента имел место эпизод транзиторной глобальной амнезии, в настоящее время беспокоят рассеянность, забывчивость и неустойчивость при ходьбе. Когнитивный статус в пределах нормы, наблюдаются легкие постуральные нарушения.

а — минимальная гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б, в — расширенные периваскулярные пространства в области полуовального центра (T2); г — долевое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); д — локальное расширение борозд без изменения сигнала (FLAIR); е — диссеминированный корковый поверхностный сидероз (SWAN)

ские КТ- и генетические диагностические критерии долевого ЦАА-ассоциированных ВМК. Согласно данным критериям, наличие глубокой гематомы без САК, пальцевых вдавлений и АРОЕ е4-генотипа позволяет исключить умеренную или выраженную ЦАА, тогда как высокая вероятность умеренной или выраженной ЦАА наблюдается при долевым ВМК в сочетании с САК и пальцевыми вдавлениями или при наличии всех трех маркеров [54]. Важно отметить, что ЦАА выступает в роли наиболее частой причины САК у пожилых пациентов [55].

Множественные долевые ЦМК являются одним из ключевых маркеров ЦАА и позволяют оценивать динамику заболевания [41]. Наличие долевого ЦМК помогает прогнозировать ежегодный риск развития ВМК, равный 5%, тогда как годовой риск рецидива ВМК при СНАМА составляет 2% [56]. Относительно недавно был описан еще один ключевой геморрагический маркер ЦАА — КПС [57]. Возникновение данного феномена связано с повторяющимися эпизодами просачивания крови в субарахноидальное простран-

во из пораженных ЦАА хрупких сосудов. КПС может быть подразделен на фокальный и диссеминированный. Встречаемость КПС у лиц 60 лет и старше без деменции составляет 0,7%, тогда как среди пациентов кабинета памяти КПС наблюдается у 3% [58]. При возможной и вероятной ЦАА риск ВМК в течение 4 лет у пациентов без КПС составляет 25%, тогда как при фокальном КПС он увеличивается до 29%, а при диссеминированном КПС — до 74%. Риск рецидива ВМК у пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК увеличивается при приеме антитромботических препаратов или наличии КПС [59].

ЦМИ играют важнейшую роль при ЦАА. Их количество ассоциировано с выраженностью КПС и корковой атрофии, а также сопряжено с состоянием исполнительных и регуляторных функций [60].

ЦАА, ассоциированная с воспалением (cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation — CAA-I), представляет собой относительно недавно описанный синдром обратимой энцефалопатии с отеком и воспалением, наблюдаемый у некоторых пациентов с ЦАА [61]. Большое значение в развитии заболевания имеют аутоиммунные механизмы. Клиническая картина CAA-I впервые была описана J.A. Eng и коллегами в 2004 г., а в 2016 г. E. Auriel и соавт. [62] предложили неинвазивные критерии диагностики, обладающие 82% чувствительностью и 97% специфичностью. Согласно данным критериям, вероятная CAA-I может быть установлена пациенту в возрасте 40 лет и старше с наличием как минимум одного из таких симптомов, как головная боль, снижение уровня сознания, поведенческие нарушения, или очаговый неврологический дефицит, или судороги. Указанные симптомы не должны быть связаны непосредственно с острым ВМК. По результатам МРТ необходимо доказать наличие моно- или мультифокального, асимметричного (асимметрия не связана с ВМК) поражения белого вещества (корково-подкоркового или глубокого),

распространяющегося до подкоркового белого вещества, а также наличие корково-подкорковых ВМК, и/или ЦМК, и/или КПС. При этом у пациента не должно определяться опухолевых, инфекционных или других причин заболевания. Считаются редкими варианты CAA-ассоциированного воспаления могут протекать клинически малосимптомно, а значит, вероятно, они распространены гораздо шире, чем принято думать.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

Среди моногенных вариантов ЦБМС чаще всего наблюдается CADASIL, который связан с мутацией гена *NOTCH3*, расположенного на коротком плече 19-й хромосомы и кодирующего рецепторный белок NOTCH3, экспрессируемый у взрослых в гладкомышечных клетках и перicyтах [63]. К настоящему времени заболевание выявлено у тысяч семей во всем мире, хотя, вероятно, его распространенность значительно шире. CADASIL служит причиной 2% лакунарных инсультов в сочетании с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет [64], тогда как в структуре инсульта в целом моногенные заболевания составляют около 5% [65]. В основе заболевания лежит отложение в сосудах мелкого и среднего калибра осмофильного грануляционного материала, состоящего из эктодоменов NOTCH3. Мутация влечет за собой значительные структурные изменения стенок мелких артерий вследствие нарушения дифференциации и созревания гладкомышечных клеток, а также расстройства ауторегуляции мозгового кровотока [66]. У пациентов с CADASIL не выявлено четких корреляций между генотипом и фенотипом, значительную роль играет модулирующее влияние генетических и средовых факторов [67]. Наличие АГ и курения сопряжено с более ранним развитием инсульта и деменции [68].

Основной МРТ-маркер синдрома — обширная, симметричная ГБВ, которая развивается постепенно с возраста 20–30 лет и к 35 годам наблюдается у всех носителей мутации (рис. 4) [66, 69, 70]. Для CADASIL типична ГБВ в области передних отделов височных долей, наружных капсул и верхней лобной извилины [71]. При этом патогномичным МРТ-феноменом является лишь поражение передних отделов височных долей, обладающее 90% чувствительностью и специфичностью [72]. В отличие от ЦБМС, при CADASIL чаще наблюдается поражение мозолистого тела [73]. Совокупная ГБВ при CADASIL складывается из комбинации по крайней мере трех ее вариантов: 1) возраст-ассоциированная ГБВ (отражает общий объем поражения белого вещества); 2) поражение пирамидного тракта и малых шипцов (тяжелое течение); 3) поражение передних отделов височных долей и верхних извилин (менее тяжелое те-

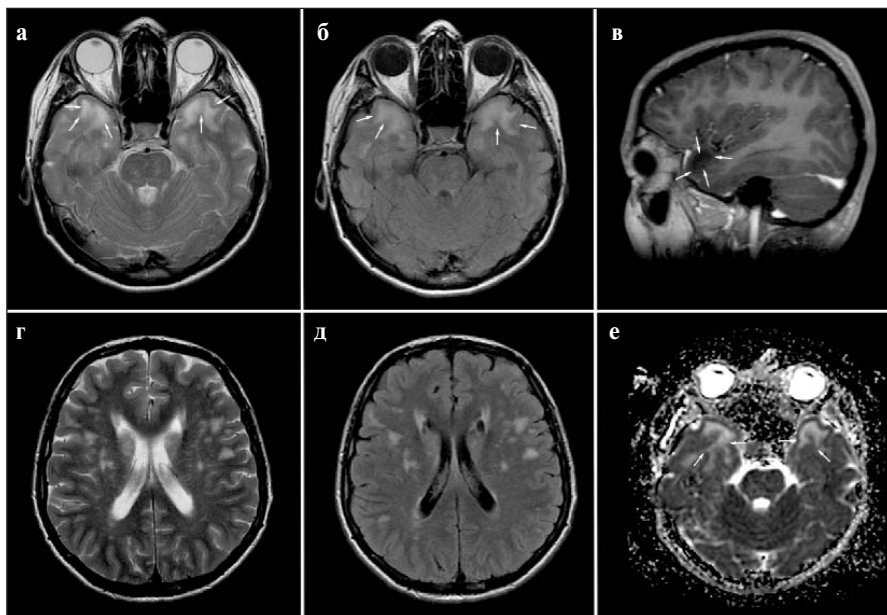


Рис. 4. Спектр МРТ-маркеров у пациентки 39 лет с генетически подтвержденным CADASIL, манифестировавшим в 2018 г. ТИА с правосторонним гемипарезом. Когнитивный статус в пределах нормы. а, г — T2-ВИ; б, д — FLAIR; в — T1 с гадолинием, е — карта ADC

чение) [74]. Церебральные микрокровоизлияния наблюдаются у 30–70% пациентов с CADASIL и ассоциированы с возрастом и наличием гипертонической болезни, а также развитием ВМК [75]. КПС у пациентов с CADASIL не описан. У 78% пациентов наблюдаются глубинные, у 48% — долевые, у 51% — инфратенториальные, у 11% — строго долевые ЦМК. Объем ГБВ при CADASIL в 2,5 раза больше, чем при ЦАА с КПС [76].

Основные клинические проявления CADASIL включают: мигрень с аурой, рецидивирующие подкорковые ишемические эпизоды, изменение настроения, прогрессирующие КН и острую энцефалопатию [70, 77, 78]. Мигрень обычно является наиболее ранним клиническим симптомом и развивается у большинства пациентов в возрасте около 30 лет. У 84% больных имеет место мигрень с аурой, которая носит зрительный, сенсорный или моторный характер [78, 79]. Важно, что у каждого пятого пациента аура развивается без головной боли [80]. ТИА и инсульты наблюдаются у 85% пациентов и обычно развиваются в возрасте 45–50 лет. Ишемические эпизоды представлены классическим лакунарным синдромом [66, 70, 78]. По данным Парижско-Мюнхенской когорты пациентов, из 278 пациентов в течение 3 лет ИИ развился у 55, тогда как ВМК — ни у кого [68].

Острая энцефалопатия развивается из мигренозного приступа у каждого десятого пациента с CADASIL и харак-

теризуется спутанностью, угнетением сознания, судорогами, корковыми симптомами и разрешается спонтанно [81]. КН при CADASIL в первую очередь вовлекают скорость обработки информации и регуляторные функции, не затрагивая эпизодическую память [82]. У 20–41% пациентов с CADASIL могут наблюдаться психиатрические симптомы, такие как апатия и депрессия [83].

Дифференциальная диагностика CHAMA, ЦАА и CADASIL

Основные отличия CHAMA, ЦАА и CADASIL представлены в табл. 2.

Особенности диагностики

В первую очередь следует отметить, что выявление нейровизуализационных маркеров ЦБМС, наравне с признаками перенесенного инсульта, при наличии КН абсолютно необходимо для установления диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» [7]. В случае игнорирования нейровизуализационного подхода у большей части больных под маской дисциркуляторной энцефалопатии скрываются другие заболевания [85]. При диагностике ЦБМС и дифференциации ее вариантов целесообразно использовать весь доступный в клинической практике спектр МРТ-методик с описанием МР-маркеров в строгом соответствии с существующими критериями (см. табл. 1).

Таблица 2. *Ключевые невропатологические, клинические и нейровизуализационные особенности CHAMA, ЦАА и CADASIL [76, 84]*

Характеристика	ЦАА	CHAMA	CADASIL
Патология мелких сосудов	Отложение бета-амилоида и связанная с ним ангиопатия в корковых и лептоменингеальных сосудах	Артериолосклероз, фибриноидный некроз, повреждение стенки	Отложение осмофильного грануляционного материала
ФР	Возраст, АРОЕε4 и 2	Возраст, АГ, СД, курение	Аутосомно-доминантная мутация гена <i>NOTCH3</i>
Ассоциированные клинические синдромы:			
ВМК	Очень часто, долевые (корково-подкорковые)	Часто, глубинные: базальные ганглии, зрительный бугор, мост, мозжечок, иногда долевые	Редко, базальные ганглии
ИИ	Редко	Лакунарный синдром	Лакунарный синдром, на 5-м десятилетии
другие клинические синдромы	ТФНЭ, КН, воспалительная ЦАА	Сосудистые КН	Мигрень с аурой, сосудистые КН, острая энцефалопатия
МРТ-маркеры:			
ЦМК	Строго долевые	Преимущественно долевые, с долевыми или без них	У 34–66%
КПС	40% при клинически явной ЦАА	<5% при глубинном ВМК	0%
ПВП	Полуовальный центр	Базальные ганглии	Наиболее выражены в височных долях и субинсулярной зоне
ГБВ	Преимущественно задняя, пятнистая	Без типичной локализации	Наиболее выражена, передние отделы височных долей
лакуны	Не характерны, более поверхностное расположение в белом веществе (долевые)	Характерны, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе	Полуовальный центр, таламус, базальные ганглии, мост
Диагноз	Бостонские критерии	Нет диагностических критериев; анализ клинических данных и МРТ-маркеров	Нет диагностических критериев; учитываются наследственность, мигрень в анамнезе; подтверждение при помощи генетического тестирования

При выяснении генеза ВМК, а также при наличии единичных или множественных долевых, корковых или корково-подкорковых ЦМК рекомендуется использование Бостонских критериев 2018 г. и алгоритма SMASH-U [47]. В рутинной работе сосудистых неврологических отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и проводить тщательный анализ КТ с использованием Эдинбургских критериев. Данным пациентам, а также всем больным с подозрением на ЦАА целесообразно, при наличии возможности, определять АРОЕ-генотип.

При сборе анамнеза у пожилых пациентов с КН, особенно при наличии МРТ-маркеров ЦАА, целесообразно активно выявлять ТФНЭ. При обнаружении таких эпизодов и отсутствии данных нейровизуализации необходимо проведение МРТ головного мозга с применением последовательности SWI с оценкой КПС. В отличие от других МРТ-маркеров ЦБМС, КПС патогномоничен для ЦАА [76].

Подозрение на CADASIL должно возникать при наличии отягощенного по деменции и/или инсульту в молодом возрасте анамнезу, а также когда имеется диссоциация между бременем сосудистых ФР, выраженностью клинических проявлений и/или степенью поражения белого вещества головного мозга. Отсутствие мигрени не позволяет исключить диагноз ввиду низкой чувствительности данного симптома. В качестве диагностического подхода, позволяющего определять пациентов, нуждающихся в генетическом тестировании, удобен алгоритм «The Lombardia GeNetics of Stroke (GENS) project». Согласно данному алгоритму, исследование Notch3 показано пациентам с подкорковыми лакунарными очагами на Т2-ВИ в сочетании по крайней мере с одним из следующих признаков: 1) рецидивирующие инсульты или ТИА; 2) мигрень с аурой; 3) деменция; 4) большое расстройство настроения; 5) наличие данных состояний в семейном анамнезе. При использовании данных критериев

мутация Notch3 выявляется у 12,5% пациентов. У пациентов с клиническим подозрением на CADASIL секвенирование EGFR кодирующих экзонов *NOTCH3* по Сэнгеру служит основным методом для подтверждения клинического диагноза. Генетическое консультирование играет важную роль при планировании семьи и пренатальной диагностике [86]. Алгоритм диагностики, используемый при ЦБМС в нашем центре, представлен на рис. 5.

Особенности лечения и профилактики

Лечение в остром периоде инсульта. В клинических рекомендациях Американских ассоциаций кардиологов и специалистов по инсульту (AHA/ASA) 2018 г. по ведению пациентов в остром периоде ИИ допускается возможность отказа от проведения внутривенного тромболизиса при наличии 10 и более ЦМК [87]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску, и перспективным вариантом для данных больных в будущем может быть проведение тромбоэкстракции (при окклюзии крупной артерии) или использование меньшей дозы альтеплазы. Лечение ВМК у пациентов с ЦАА не отличается и проводится согласно общепринятым рекомендациям. При подтверждении ТФНЭ могут быть назначены антиконвульсанты или препараты для профилактики мигрени. При САА-I проводится иммуносупрессантная терапия, большинство пациентов получают глюкокортикоиды, длительность терапии определяется индивидуально [88].

Антигипертензивная терапия. В качестве наиболее мощной из существующих стратегий профилактики ЦБМС и сосудистых КН рассматривается коррекция АГ [89]. Показано, что у нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания отмечаются нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и сни-



Рис. 5. Алгоритм диагностики ЦБМС у пациентов с инсультом

жение церебральной перфузии [90, 91]. Согласно рекомендациям АНА/ASA по вторичной профилактике при ИИ у пациентов с ЛИ в качестве целевого может рассматриваться систолическое АД не выше 130 мм рт. ст. [92]. Агрессивная антигипертензивная терапия оказывает сдерживающее влияние на прогрессирование ГБВ, не снижая при этом церебральную перфузию [93, 94].

Несмотря на то что развитие ЦАА не связано напрямую с АГ, рекомендуется строгий контроль АД в нормальном диапазоне, особенно после перенесенного ВМК, который связан со снижением риска рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК на 77% за 4 года наблюдения, тогда как неадекватный контроль АД приводит к повышению риска рецидива долевого ВМК в 3,5 раза [95, 96]. Кроме того, своевременная коррекция АГ, вероятно, способствует сохранению когнитивного резерва, что может отсрочить развитие КН при ЦАА [97]. Целевые значения АД при вторичной профилактике ВМК остаются неизвестными, поэтому целесообразно приближение его к нормальному диапазону [56].

Эффективного лечения CADASIL в настоящее время не существует. Лечение мигрени проводится по общим принципам; применение триптанов безопасно [79]. Важнейшее направление лечения синдрома заключается в строгом контроле сердечно-сосудистых ФР, в том числе достижении целевого АД и категорическом отказе от курения.

Антитромботическая терапия. Назначение анти тромботической терапии представляет собой сложную дилемму у пациентов с ЦБМС, так как спектр ее клинических проявлений включает два полярных состояния — лакунарный и геморрагический инсульт. Клиническое решение должно приниматься с учетом баланса между снижением риска ИИ и повышением риска развития ВМК.

Известно, что длительная двойная антиагрегантная терапия (аспирин 325 мг и клопидогрел 75 мг) у пациентов с недавним МРТ-верифицированным ЛИ сопряжена с повышением риска геморрагических осложнений и не снижает риск рецидива инсульта (SPS3) [98]. При этом в исследовании POINT продемонстрировано, что у пациентов с малым ИИ и ТИА комбинация аспирина и клопидогрела, назначенная в течение 90 дней, снижает риск ишемических событий (в том числе ИИ), но повышает риск больших кровотечений. Важно отметить, что частота развития геморрагического инсульта не различалась [99]. Снижение ишемического риска, возможно, наблюдалось у пациентов не с ЦБМС, а с малым атеротромботическим инсультом, что подтверждается результатами подгруппового анализа исследования CHANCE, согласно которому наибольшую клиническую пользу от двойной антиагрегантной терапии без повышения геморрагических рисков имеют пациенты с множественными инфарктами [100]. Метаанализ 37 исследований показал, что применение антиагрегантов ассоциировано с повышенным риском возникновения долевых ЦМК и ВМК у пациентов с ЦМК [101]. Таким образом, на основании существующих данных, применение двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ЦБМС скорее нецелесообразно, за исключением особых показаний, таких как наличие конкурирующего интракраниального атеросклероза. С другой стороны, при наличии только ЛИ при отсутствии других маркеров ЦБМС целесообразна прицельная МР-оценка материнского сосуда в области кровоснабжающей зону инфаркта перфоранта для исключения ВAD [102]. В исследо-

вании PICASSO (Азия) показано, что применение цилостазола с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИИ и высоким риском ВМК (ВМК в анамнезе или ≥ 2 ЦМК) на уровне тенденции сопряжено с меньшей частотой развития ВМК по сравнению с аспирином [103].

Длительная антикоагулянтная терапия противопоказана пациентам с ЦБМС-ассоциированным ВМК и должна быть использована лишь в крайнем случае при ЦБМС-ассоциированном лакунарном инсульте [56]. Ни в одно из исследований прямых оральных антикоагулянтов не включались пациенты с ВМК в анамнезе, поэтому в настоящее время прогнозировать перспективы их использования у пациентов с ЦБМС не представляется возможным.

В ведении пациентов с ЦАА наиболее сложно принятие взвешенного решения о неиспользовании антиагрегантов и антикоагулянтов. Существующие шкалы риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов, например HAS-BLED, не учитывают церебральный фактор, связанный с ЦАА. Риск развития ИИ на фоне фибрилляции предсердий (ФП) повышается с возрастом и достигает 23,5% у лиц старше 80 лет, что определяет необходимость профилактики. С другой стороны, пожилые пациенты с ФП также имеют высокий риск ВМК, связанный с наличием ЦАА, в особенности при наличии долевых ВМК, множественных ЦМК и КПС [104]. Известно также, что риск развития ВМК на фоне приема варфарина выше у носителей аллеля APOEε2 [105]. Исходя из этого, проведение МРТ головного мозга может быть полезно даже при решении вопроса о назначении антикоагулянтов пожилым пациентам с целью первичной профилактики инсульта [104]. Ввиду того что средняя частота рецидива ВМК на фоне ЦАА составляет 9% в год, а назначение анти тромботических препаратов увеличивает относительный риск более чем на 50%, геморрагические риски значительно превосходят пользу в отношении профилактики тромбообразования даже у пациентов с ФП [106].

Для принятия такого решения необходимо максимально точное определение причины геморрагического инсульта с применением Бостонских и Эдинбургских критериев, а также интегральная оценка маркеров ЦАА при помощи соответствующих МРТ-шкал. Большинство экспертов сходятся во мнении, что у пациентов с долевыми гематомами в анамнезе следует избегать применения анти тромботических препаратов, насколько это возможно исходя из существующей коморбидности [41]. АНА/ASA рекомендует избегать приема антикоагулянтов пациентам с долевыми ВМК, но позволяет возобновить их назначение после перенесенного не долевого геморрагического инсульта. Согласно рекомендациям Европейского инсультного общества (ESO) по лечению ФП, возможен отказ от возобновления приема оральных антикоагулянтов после развития ВМК, в частности, при наличии коркового кровоизлияния и/или более 10 ЦМК. В данном случае может рассматриваться вариант окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) [47] или назначения новых оральных антикоагулянтов.

Еще более неочевидно решение вопроса о назначении анти тромботической терапии пациентам с бессимптомными ЦМК или КПС, удовлетворяющим Бостонским критериям ЦАА. Пока отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований, лечение и профилактика проводятся согласно общим рекомендациям. Так как при

Таблица 3. Особенности лечения инсульта в остром периоде и вторичной профилактики при ИИ на фоне различных вариантов ЦБМС

Характеристика	ЦАА	СНАМА	CADASIL
Лечение в остром периоде			
Реперфузионная терапия	Возможен отказ от проведения ВТЛТ при наличии ≥ 10 ЦМК. Альтернатива — механическая тромбоэкстракция. Строгий контроль АД		
Контроль АД	Более раннее достижение целевых значений — систолическое АД < 130 мм рт. ст. при ЛИ и < 140 мм рт. ст. при ВМК		
Вторичная профилактика			
Контроль ФР	Строгий контроль АД, отказ от курения, коррекция углеводного обмена		
Антиагрегантная терапия	Возможен отказ	Монотерапия	Не известно
Антикоагулянтная терапия	Противопоказана при высоком риске (ВМК, КПС, САК) и наличии альтернативы (ОУЛП); варфарин противопоказан; ПОАК или ОУЛП при ЦАА с ЦМК?	Противопоказана при ВМК и нежелательна при лакунарном инсульте; ПОАК?	Не известно
Гиполипидемическая терапия	С осторожностью, избегать агрессивной терапии статинами	По общим показаниям	Не известно

Примечание. ВТЛТ — внутривенная тромболитическая терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ишемическом инсульте или ТИА наличие < 5 ЦМК ассоциировано с преобладанием риска рецидива ИИ над риском ВМК, изменения антитромботической терапии не требуются [34]. У пациентов же с наличием > 5 ЦМК абсолютные риски ишемического и геморрагического инсульта сравниваются, что позволяет в ряде ситуаций отказаться от использования антитромботических препаратов. При наличии долевых ЦМК или КПС наблюдается значительное повышение риска развития ЦАА-ассоциированного ВМК, поэтому, вероятно, следует избегать применения антитромботических препаратов у таких пациентов.

В данном контексте некоторым теоретическим преимуществом перед другими прямыми оральными антикоагулянтами может обладать дабигатран, так как для данного антикоагулянта существует нейтрализующий агент идаруцизумаб [107]. С другой стороны, в исследовании AVERROES показано, что применение апиксабана и аспирина не отличается в отношении формирования новых ЦМК у пациентов с ФП [108]. ОУЛП представляется перспективной технологией профилактики у пациентов с ЦБМС, в особенности при ЦАА, так как позволяет избежать длительного приема антикоагулянтов [104, 109].

R.J. Cannistraro и J.F. Meschia [110] предлагают алгоритм выбора антикоагулянтной стратегии у пациентов с маркерами ЦАА. Согласно данному алгоритму, необходимо выполнить МРТ головного мозга с оценкой ВМК, ЦМК, КПС и САК. При наличии возможной или вероятной ЦАА, проявляющейся только ЦМК, авторы рекомендуют избегать назначения варфарина, отдавая предпочтение прямым оральным антикоагулянтам или ОУЛП; при выявлении возможной или вероятной ЦАА с ВМК, САК или КПС допускается отказ от антикоагулянтов в пользу нефармакологического лечения; при наличии глубоких ЦМК или одного долевого ЦМК, а также при отсутствии указанных маркеров ЦАА необходимо оценить соотношение риска развития ишемического и геморрагического инсульта, от которого будет зависеть назначение оральных антикоагулянтов.

Не решен вопрос о назначении антиагрегантов при CADASIL, так как тромботический генез ишемических эпи-

зодов не очевиден, а наличие микрокровоизлияний определяет риск церебральных геморрагических осложнений.

Гиполипидемическая терапия. Роль статинов в лечении пациентов с ЦБМС окончательно не установлена. Предпосылками для скептического отношения к применению статинов при данном заболевании служат небольшая выраженность атеросклероза и высокие геморрагические риски. В исследовании SPARCL показано, что агрессивная липид-снижающая терапия (80 мг аторвастатина) при ИИ сопряжена с некоторым повышением риска геморрагического инсульта (с 0,6 до 2,8% у пациентов с ЦБМС-ассоциированным лакунарным инфарктом), которое нивелировалось значительным снижением риска рецидива ишемического инсульта [111, 112]. Повышение риска геморрагического инсульта на фоне приема статинов подтверждено в метаанализе исследований SPARCL и HPS [113]. Тенденция к наличию взаимосвязи между приемом статинов и развитием долевого ВМК характерна для пациентов с ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ или ApoE $\epsilon 2/\epsilon 4$ генотипом, а наибольший риск развития ВМК на фоне наблюдается у пациентов с долевыми ЦМК [114, 115]. С другой стороны, продемонстрировано, что применение 10 мг розувастатина сопряжено с замедлением прогрессирования ГБВ без влияния на частоту развития ЦМК [116] (табл. 3).

Немедикаментозное лечение. Профилактика сосудистых КН при ЦБМС основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых ФР, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предотвращении инсульта. Важнейшее значение имеет нормализация углеводного обмена. У пациентов с СНАМА целесообразно поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской диеты со строгим ограничением соли, отказ от курения, а также эффективная коррекция воспалительных заболеваний, болевых синдромов и гигиены полости рта [7].

Таким образом, лечение пациентов с ЦБМС представляет собой мультидисциплинарную проблему, решение которой требует участия невролога, кардиолога и нейрорадиолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
3. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
4. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):934-43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
5. Schwartz RS, Halliday GM, Soh D, et al. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2018;58:70-4.
6. Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387-98. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y
7. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4-9 [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
8. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):4-11 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
9. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недемментные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68-75 [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
10. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. 2018;10(4):13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22
11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
12. Lau KK, Li L, Simoni M, et al. Long-term pre-morbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(9):2053-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021578
13. Liu B, Lau KK, Li L, et al. Age-Specific Associations of Renal Impairment With Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Transient Ischemic Attack and Stroke. *Oxford Vasc Study Stroke*. 2018;49(4):899-904. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019650
14. Makin SDJ, Mubki GF, Doubal FN, et al. Small Vessel Disease and Dietary Salt Intake: Cross-Sectional Study and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):3020-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.004
15. Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diabetes Investig*. 2017;8(2):134-48. doi: 10.1111/jdi.12545
16. Tsai YH, Lee M Lin LC, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Small Vessel Disease in Patients With Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;2(9):284. doi: 10.3389/fneur.2018.00284
17. Rannikmäe K, Sivakumaran V, Millar H, et al. Stroke Genetics Network (SiGN), METASTROKE Collaboration, and International Stroke Genetics Consortium (ISGC). COL4A2 is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls. *Neurology*. 2017;89:1829-39. doi: 10.1212/WNL.0000000000004560
18. Traylor M, Malik R, Nalls MA, et al. METASTROKE, UK Young Lacunar DNA Study, NINDS Stroke Genetics Network, Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Genetic variation at 16q24.2 is associated with small vessel stroke. *Ann Neurol*. 2017;81:383-94. doi: 10.1002/ana.24840
19. Di Donato I, Bianchi S, Gallus GN, et al. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:759-65. doi: 10.1111/cns.12722
20. Lee YL, Hu HY, Huang N, et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:1026-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076
21. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al. Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis*. 2015;21:886-93. doi: 10.1111/odi.12360
22. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627
23. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014;83:304-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000612
24. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-24. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
25. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
26. Petrone L, Nannoni S, Del Bene A, et al. Branch Atheromatous Disease: A Clinically Meaningful, Yet Unproven Concept. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):87-95. doi: 10.1159/000442577
27. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013;136:2717-26. doi: 10.1093/brain/awt184
28. Potter G, Doubal F, Jackson C, et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:395-402. doi: 10.1159/000286342
29. Auriel E, Westover MB, Bianchi MT, et al. Estimating total cerebral microinfarct burden from diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2015;46:2129-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009208
30. Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):730-40. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5
31. Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(11):3599-614. doi: 10.1177/0271678X16685573
32. Van Veluw SJ, Hilal S, Kuijf HJ, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1500-9. doi: 10.1016/j.jalz.2014.12.010
33. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations.

- Send to Front Neurol.* 2014;6(4):205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205
34. Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(1):38-47. doi: 10.1097/WCO.0000000000000411
35. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(14):1501-10. doi: 10.1212/WNL.0000000000003183
36. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. International META-MICROBLEEDS Initiative. *Neurology.* 2016;87(15):1534-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000003207
37. Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem.* 2018;144(5):634-43. doi: 10.1111/jnc.14218
38. Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol.* 2008;255:70-6. doi: 10.1007/s00415-008-0674-4
39. Attems J, Jellinger K, Thal DR, van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
40. Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2016;131:641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x
41. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2017;140(7):1829-50. doi: 10.1093/brain/awx047
42. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain.* 2015;138(8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162
43. Greenberg SM, Salzman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2014;13:419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1
44. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol.* 2011;69:320-7. doi: 10.1002/ana.22112
45. Case NE, Charlton A, Zwiers A, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with executive dysfunction and mild cognitive impairment. *Stroke.* 2016;47:2010-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012999
46. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: ООО «Группа Ремедиум»; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium Group LLC; 2015. 187 p. (In Russ.)].
47. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018;49(2):491-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990
48. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology.* 2015;84:1206-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001398
49. Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J Neurol.* 2018;265(3):567-77. doi: 10.1007/s00415-018-8740-z
50. Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care.* 2018. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z
51. Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):124-31. doi: 10.1159/000486554
52. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;75:693-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ee40f
53. Haley KE, Greenberg SM, Gurol ME. Cerebral microbleeds and macrobleeds: should they influence our recommendations for antithrombotic therapies? *Curr Cardiol Rep.* 2013;15:425. doi: 10.1007/s11886-013-0425-8
54. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):232-40. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1
55. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, et al. A traumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology.* 2010;74:893-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55efa
56. Tsai HH, Kim JS, Jouvent E, Gurol ME. Updates on Prevention of Hemorrhagic and Lacunar Strokes. *J Stroke.* 2018;20(2):167-79. doi: 10.5853/jos.2018.00787
57. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:184-6. doi: 10.3174/ajnr.A0783
58. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology.* 2009;73:202-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7c5e
59. Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013;81:1666-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a
60. Xiong L, van Veluw SJ, Bounemia N, et al. Cerebral cortical microinfarcts on magnetic resonance imaging and their association with cognition in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 2018;49(10):2330-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022280
61. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke.* 2018;13(3):257-67. doi: 10.1177/1747493017741569
62. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol.* 2016;73(2):197-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
63. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383:707-10. doi: 10.1038/383707a0
64. Dong Y, Hassan A, Zhang Z, et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke.* 2003;34:203-5. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88
65. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, et al. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:94-113. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01147.x
66. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
67. Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain.* 2004;127(Pt 9):2031-8. doi: 10.1093/brain/awh223
68. Chabriat H, Herve D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke.* 2016;47(1):4-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010696
69. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology.* 1998;51:452-7. doi: 10.1212/WNL.51.2.452
70. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med.* 2017;15(1):41. doi: 10.1186/s12916-017-0778-8
71. Auer DP, Pü tz B, Gössl C, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametrical group comparison. *Radiology.* 2001;218(2):443-51. doi: 10.1148/radiology.218.2.r01fe24443
72. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001;56(5):628-34. doi: 10.1212/WNL.56.5.628
73. Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical fea-

- tures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2481-7.
74. Duchesnay E, Hadj Selem F, De Guio F, et al. Different types of white matter hyperintensities in CADASIL. *Front Neurol.* 2018;9:526. doi: 10.3389/fneur.2018.00526
75. Lee JS, Ko K, Oh JH, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol.* 2017;8:203. doi: 10.3389/fneur.2017.00203
76. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, et al. Cortical superficial siderosis in different types of cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2017;48(5):1404-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016833
77. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014;24(5):525-44. doi: 10.1111/bpa.12181
78. Sondergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. *Review. Clin Neurol Neurosurg.* 2017;155:45-57. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.015
79. Tan RY, Markus H. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157613. doi: 10.1371/journal.pone.0157613
80. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol.* 2011;69(2):413-8. doi: 10.1002/ana.22281
81. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke.* 2010;41(4):630-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568402
82. Peters N, Opherk C, Danek A, et al. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):2078-85. doi: 10.1176/appi.ajp.162.11.2078
83. Valenti R, Poggesi A, Pescini F, et al. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(5):291-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01015.x
84. Yao M, Herve D, Jouvent E, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(3):155-63. doi: 10.1159/000356982
85. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2015;7(1):37-42 [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
86. Konialis C, Hagnefelt B, Kokkali G, et al. Pregnancy following preimplantation genetic diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1079-83. doi: 10.1002/pd.1837
87. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e138. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
88. Kirshner HS, Bradshaw M. The Inflammatory Form of Cerebral Amyloid Angiopathy or BCerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(8):54. doi: 10.1007/s11910-015-0572-y
89. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):70-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
90. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20-6 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
91. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
92. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
93. Van Middelaaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49(6):1531-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021160
94. Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on cerebral blood flow in small vessel disease: The PRESERVE randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):720-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5153
95. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2010;41:394-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932
96. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;314:904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082
97. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22 [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment of arterial hypertension. *Nervnye Bolezni.* 2015;(1):16-22 (In Russ.)].
98. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al; SPS Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133
99. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical research collaboration, neurological emergencies treatment trials network, and the POINT investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
100. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):711-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0247
101. Qiu J, Ye H, Wang J, et al. Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: A meta analysis. *Stroke.* 2018;49(7):1751-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021789
102. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke.* 2015;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijls.12466
103. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of

- cerebral haemorrhage (PICASSO): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:509-18. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30128-5
104. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1173-82. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.724
105. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology.* 2000;55:947-51. doi: 10.1212/WNL.55.7.947
106. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):982-94. doi: 10.1136/jnnp-2016-314697
107. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *J Stroke.* 2018;20(3):292-301. doi: 10.5853/jos.2018.02250
108. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: averroes-MRI assessment study. *Am Heart J.* 2016;178:145-50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.019
109. Holmes DR Jr, Lakkireddy DR, Whitlock RP, et al. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:291-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1631
110. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):106. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
111. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke.* 2009;40:1405-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
112. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364-70. doi: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
113. Di Vergouwen M, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39:497-502. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488791
114. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, et al. Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-italy) investigators. Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on cerebral haemorrhage in Italy (MUCH-italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:924-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312736
115. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, et al. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol.* 2011;68:573-9. doi: 10.1001/archneurol.2010.356
116. Ji T, Zhao Y, Wang J, et al. Effect of low-dose statins and apolipoprotein E genotype on cerebral small vessel disease in older hypertensive patients: A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018. pii: S1525-8610(18)30297-4

Поступила 15.01.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.