

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. Петропавловская, 26

Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики

Статья посвящена самому частому варианту церебральной болезни мелких сосудов — спорадической церебральной неамилоидной микроангиопатии (СНАМА) в контексте острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. Освещены актуальные вопросы невропатологии и патогенеза заболевания. Представлены современные нейровизуализационные маркеры СНАМА с подробным обсуждением лакунарных инфарктов, церебральных микроинфарктов и микрокровоизлияний. Рассмотрены клинические проявления хронической формы заболевания, в том числе когнитивные нарушения. Освещена проблема дифференциальной диагностики СНАМА и церебральной амилоидной ангиопатии. Обсуждены современные возможности минимизации рисков и повышения эффективности лечения данной категории пациентов.

Ключевые слова: церебральная болезнь мелких сосудов; церебральная неамилоидная микроангиопатия; лакунарный инсульт; церебральный микроинфаркт; сосудистые когнитивные нарушения.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):13–22.

Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy

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 is devoted to the most common variant of cerebral small-vessel disease P sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy (SCNAMA) in the context of acute and chronic cerebral circulatory disorders. It highlights the topical issues of neuropathology and pathogenesis of the disease. The paper presents the current neuroimaging markers of SCNAMA with a detailed discussion of lacunar infarcts, cerebral microinfarctions, and microbleeds. It considers the clinical manifestations of the chronic form of the disease, including cognitive impairment. The problem in the differential diagnosis of SCNAMA and cerebral amyloid angiopathy is highlighted. The current possibilities of minimizing risks and improving the efficiency of treatment in this category of patients are discussed.

Keywords: cerebral small-vessel disease; cerebral non-amyloid microangiopathy; lacunar infarct; cerebral microinfarction; vascular cognitive impairment.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13–22.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22

Введение

«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 невропатологических, клинических и нейровизуализационных феноменов. ЦБМС является наиболее часто встречающимся патологическим процессом в неврологии и принимает участие в процессах старения, возникновения инсульта и деменции [1]. Современные достижения в понимании патогенеза ЦБМС основаны на клинко-патологических работах С.М. Fisher 1955–1973 гг. и связаны с активным развитием в последние годы метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2, 3]. Трудности

изучения ЦБМС объясняются невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, частым практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике.

Основными проявлениями ЦБМС по данным МРТ служат лакунарные инфаркты (ЛИ), лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), расширение периваскулярных пространств (ПВП), церебральные микроинфаркты (ЦМИ), а также внутримозговые кровоизлияния (ВМК) и церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [1].

С точки зрения патогенеза L. Pantoni [1, 2] классифицирует ЦБМС на 6 типов: 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА); 2) спорадическая и наследст-

венная 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 и 6) другие варианты.

Настоящая статья посвящена наиболее распространенному варианту ЦБМС — СНАМА, которая имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также воздействия других сердечно-сосудистых факторов риска [1].

Клиническое значение ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (КН), связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. ЦБМС является непосредственной причиной каждого 5-го инсульта, в 2 раза повышает риск развития мозговой катастрофы, сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и системного тромболизиса [2, 3]. В отечественной неврологии термин «церебральная болезнь мелких сосудов» пока используется редко, тогда как повсеместно применяются термины «хроническое цереброваскулярное заболевание» и «дисциркуляторная энцефалопатия». Данные термины являются синонимами и относятся к хронически протекающему сосудистому заболеванию головного мозга, проявляющемуся расстройством его функций [4]. В данном контексте ЦБМС представляет собой основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии.

Патогенез и невропатологические аспекты

Под мелкими сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, вены и мелкие вены) размером от 5 мкм до 2 мм, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [1]. Мелкие артерии и артериолы делятся на две группы: 1) пенетрирующие кору головного мозга и кровоснабжающие серое вещество короткими ветвями («коровые» артерии) и подкорковое белое вещество длинными ветвями («медуллярные» артерии) и 2) отходящие от глубоких артериальных перфорантов на основании мозга и кровоснабжающие базальные ядра, зрительный бугор и структуры ствола головного мозга [1, 2]. Перфорирующие артериолы ветвятся по типу тополей [3]. Как поверхностные, так и глубокие артериолы представляют собой конечные ветви и имеют очень ограниченные коллатерали. Более того, глубокая и поверхностная системы перфорантов не соединяются, а лишь встречаются в пограничной зоне вокруг боковых желудочков [1]. Хотя патологические процессы, вовлекающие мелкие и крупные сосуды, значительно различаются, их объединяет воздействие сосудистых факторов риска, они могут влиять друг на друга и в сущности должны рассматриваться как составляющие континуума [1, 5]. Наши данные демонстрируют, что степень стеноза сонных артерий прямо коррелирует с суммарным значением шкалы ЦБМС (совокупность лакун, ГБВ, ПВП и ЦМК) [6].

СНАМА и ЦАА являются ведущими патологическими процессами в мелких церебральных сосудах. В отличие от ЦАА, при которой типично поражаются мелкие артерии и артериолы в коре и мягкой мозговой оболочке, при СНАМА

вовлекаются преимущественно мелкие перфорирующие артерии в области базальных ядер и глубокого белого вещества. СНАМА гистологически характеризуется утолщением сосудистой стенки с сужением просвета и прогрессирующей потерей гладкомышечных клеток, а также экссудацией фибрина и других белков плазмы при скудном отложении липидов. Данные изменения носят системный характер и наблюдаются также в почках и сетчатке. Патологические подтипы СНАМА включают артериолосклероз, фибриноидный некроз, липогиалиноз, дистальный атеросклероз и формирование микроаневризм, которые могут сочетаться [1, 2].

Основными патогенетическими механизмами, лежащими в основе СНАМА, являются: эндотелиальная дисфункция, гипоперфузия, апоптоз олигодендроцитов, воспаление и нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1–3, 5]. В зависимости от комбинации данных процессов, которая обусловлена сочетанным влиянием сердечно-сосудистых факторов риска и генетических механизмов, преобладают ишемические или геморрагические проявления. При этом хроническая диффузная субклиническая ишемия приводит к развитию неполных инфарктов с демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов и аксональным повреждением (ГБВ), тогда как острая тяжелая локальная ишемия — к возникновению паннекроза серого или белого вещества (лакунарный инфаркт). Преобладание воспалительных изменений может привести к формированию микроаневризм, которые манифестируют ЦМК или ВМК [1, 2].

Роль традиционных сосудистых факторов риска в развитии ЦБМС остается противоречивой, так как их влияние объясняет лишь 2% варибельности ГБВ, а у части пациентов болезнь развивается без артериальной гипертензии [7,8]. Наиболее четко роль артериальной гипертензии показана в отношении возникновения ГБВ [3]. Возможно, связь между повышением артериального давления (АД) и ГБВ является не прямой, а генетически опосредованной, и гипертензия лишь усугубляет поражение белого вещества у предрасположенных лиц. На животных моделях ЦБМС продемонстрировано, что повреждение эндотелия, матричных белков, глиальных клеток и миелина развивается задолго до появления артериальной гипертензии [5]. В результате недавних полногеномных исследований и изучения генов-кандидатов установлено, что: 1) ЦБМС ассоциирована с локусами 16q24.2 (ЛИ), 1q22 (недолевые ВМК) и 6p25 рядом с *FOXF2* (ГБВ); 2) в развитии спорадической ЦБМС могут принимать участие генетические варианты, которые ранее считались ассоциированными с семейными формами ЦБМС (*COL4A2* для ЛИ и глубокого ВМК, *NOTCH3* для ГБВ и ЛИ); 3) гетерогенные мутации при рецессивных формах моногенных вариантов ЦБМС (*HTRA1*) могут манифестировать клинически в позднем возрасте [9–14].

Эндотелиальная дисфункция, способствующая пропитыванию компонентов плазмы и миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина, рассматривается в настоящее время как ключевое звено патогенеза ЦБМС. Проницаемость эндотелия экспоненциально увеличивается с возрастом, а также при воздействии боли, отложении β-амилоида (Аβ), воспалении и потреблении большого количества соли. На животных моделях ЦБМС продемонстрировано, что даже краткосрочное добавление небольшого количества соли усиливает воспа-

ление, оксидативный стресс и проявления заболевания. Примечательно, что данные изменения, выраженные в меньшей степени, наблюдались и у мышей группы сравнения [15, 16]. У здоровых людей диета с добавлением большого количества соли также приводит к эндотелиальной дисфункции даже без изменения уровня АД [17].

Дисфункция эндотелия лежит в основе повышения проницаемости ГЭБ, которая характеризуется рядом гуморальных (альбуминовый индекс цереброспинальной жидкости, индексы матричных металлопротеиназ 2 и 9) и нейровизуализационных (МРТ с динамическим контрастированием) биомаркеров и является одним из диагностических критериев воспалительной формы ЦБМС – болезни Бинсвангера [18]. Показано, что проницаемость ГЭБ, по данным контрастной МРТ, повышена в удаленном от зоны инфаркта белом веществе у пациентов с ЛИ, а также в зонах ГБВ. Повышенная проницаемость ГЭБ является ранним маркером и предиктором прогрессирования ЦБМС [3, 5].

Эндотелиальная дисфункция ассоциирована также с расширением ПВП, которые, по сути, представляют собой дренажную систему, обеспечивая отток из мозга интерстициальной жидкости [19]. Существует гипотеза, что периартериальный дренаж обусловлен пульсацией сосудов (эффект «доения»), которая снижается с возрастом и под воздействием сосудистых факторов риска [20]. Расширение ПВП и недостаточность их дренажной функции может приводить к отеку периваскулярной паренхимы и развитию ГБВ [1, 3].

К нарушению функции ГЭБ в результате секреции цитокинов макрофагами и активированной микроглией может приводить воспаление. Причинами первичного воспаления могут служить: избыточное потребление соли, артриты, повышение уровня СРБ на фоне потребления в пищу большого количества углеводов, амилоид Р сыворотки, а также инсульт и инфекционные заболевания [5]. В последние годы активно разрабатывается концепция оси «мозг – пищеварительный тракт», которая подразумевает наличие двусторонней связи между микрофлорой кишечника и головным мозгом [21]. Особый интерес представляет роль микробиоты полости рта и заболеваний периодонта в развитии цереброваскулярной болезни (ЦВБ), так как показано, что данный воспалительный процесс является фактором риска инсульта [22]. ЦМК ассоциированы с коллаген-связывающим протеином *S. mutans*, который способен препятствовать активации тромбоцитов [23]. Другой бактерией, возможно участвующей в развитии ЦБМС и способствующей как тромботической окклюзии артериол, так и повреждению ГЭБ, является *Porphyromonas gingivalis* [5].

Знание о патогенезе ЦБМС перешло на новый уровень с внедрением в методологию исследований диффузионно-тензорной МР-последовательности (Diffusion Tensor Imaging, DTI), которая позволяет количественно оценивать структуру белого вещества головного мозга на воксельном уровне в зонах, изменение которых не отражается на FLAIR [24]. В частности, DTI-исследования демонстрируют, что вокруг зоны ГБВ существует область с измененной микроструктурой (так называемая ЦБМС-пенумбра), которая кажется интактной при стандартной МРТ [25]. Аналогичные изменения наблюдаются вокруг зоны ЛИ [26] и ЦМК [27]. Примечательно, что корреляция DTI с когнитивными и эмоциональными функциями являются независимыми от маркеров ЦБМС. В последние годы показано, что две гло-

бальные DTI-метрики (peak width of skeletonized mean diffusivity и segmentation of DTI images) четко ассоциированы со скоростью психических процессов и исполнительными функциями у пациентов с ЦБМС далеко за пределами ассоциаций с классическими маркерами ЦБМС [28]. Вероятно, нейровоспаление является одним из механизмов повреждения белого вещества при инсульте, что подтверждается и нашими данными, согласно которым сывороточные и ликворные концентрации интерлейкина (ИЛ) 1 β , 6, фактора некроза опухоли α и ИЛ10 в ассоциации с фракционной анизотропией цингулярного и нижнего фронтотемпорального пучков связаны с КН в остром периоде ишемического инсульта [29].

Еще больший интерес представляет то, что ГБВ и подкорковые инфаркты вызывают нарушение структуры и функций отдаленных участков мозга, проявляющееся снижением перфузии и метаболизма, а также истончением коры [28]. Связь между инцидентальными ЛИ и вторичной отдаленной атрофией сопряженной коры показана, в частности, при CADASIL и объясняется поражением вовлеченных в очаг трактов белого вещества [30]. Вероятно, что именно кортикальная атрофия опосредует ГБВ и мультифункциональные КН, которые наблюдаются у части пациентов с ЦБМС и трудно объяснимы в рамках классической лобно-подкорковой теории [31].

Новейшие исследования также доказали, что ЦБМС приводит к нарушению структурных и функциональных связей головного мозга. Так, при помощи DTI продемонстрировано снижение числа и прочности нейрональных связей, уменьшение их локальной и глобальной эффективности, ассоциированное с выраженностью маркеров ЦБМС, в частности ГБВ, лакун, ЦМК, а также атрофией мозга [28]. Причем в наибольшей степени при ЦБМС страдают внутриполушарные и префронтальные коммуникации [32]. Примечательно, что при ЦБМС нарушается не столько общая связность (между случайными зонами), сколько связи между ключевыми узлами (rich-club nodes), к которым относятся предклинье, таламус, скорлупа, верхняя затылочная извилина и верхняя лобная извилина [33]. Степень нарушения структуры сети, оцениваемая по глобальной эффективности, сопряжена с выраженностью КН и депрессии, а также 5-летним риском развития деменции [28]. В рамках данного подхода расширяется понятие стратегического инфаркта, под которым, помимо прочего, можно понимать очаг, расположенный вблизи ключевых узлов или центральных связей [34]. Кроме того, оценка влияния ЦБМС на когнитивную сферу невозможна без учета резервных (мозгового и когнитивного резерва) и компенсаторных механизмов, а также подспудного влияния альцгеймеровской патологии [33].

Нейровизуализационные маркеры

Прижизненная визуализация мелких сосудов практически невозможна, поэтому об их состоянии можно судить, лишь оценивая кровоснабжаемое вещество головного мозга [1]. Основными нейровизуализационными маркерами ЦБМС являются: ЛИ, лакуны, ГБВ (лейкоареоз), расширение ПВП, ЦМИ, ВМК и ЦМК, которые, соответственно, формируют геморагический и негеморагический (ишемический) фенотипы заболевания (рис. 1 и 2). Достижения нейровизуализации при ЦБМС закреплены в STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1) [1–3].

ЛИ и лакуны. ЛИ имеет круглую, овальную или трубчатую форму, размер не более 20 мм по данным МРТ и располагается в зоне кровоснабжения глубоких перфорантов. В процессе естественного течения ЦБМС ЛИ может трансформироваться в лакуну, ГБВ или исчезнуть. В половине случаев ЛИ развиваются вторичные изменения (гиперинтенсивность) выше- и нижележащего белого вещества [35]. Подкорковый (стриокапсулярный) инфаркт, размером >20 мм, может быть вызван эмболией или тромбозом средней мозговой артерии, а также атеромой в устье нескольких перфорирующих артерий. Клинически явные ЛИ располагаются, как правило, в области первичных моторных или сенсорных путей [3, 36]. ЛИ на фоне атероматоза интракраниальной магистральной артерии или проксимальной перфорирующей артериолы (branch atheromatous disease, BAD), часто встречающийся в азиатской популяции, имеет больший размер и расположен в проксимальной части базальных ядер, часто не сопровождается другими маркерами ЦБМС, характеризуется прогрессирующим течением и худшим прогнозом по сравнению с ЛИ на фоне липоглииноза [37].

Лакуны представляют собой маленькие полости (от 3 до 15 мм) в сером или белом веществе, содержащие цереброспинальную жидкость. Большинство лакун являются бессимптомными [3]: «немые» инфаркты встречаются в 5 раз чаще клинически явных [36]. Наиболее излюбленным местом образования лакун является граница ГБВ [38]. «Немые» инфаркты могут служить одной из причин вторичной корковой дегенерации и нарушения нейрональных связей [36]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ (диффузионно-взвешенная МРТ) клинически актуального очага является сомнительным, как и верификация данного типа инсульта лишь на основании наличия «лакунарного синдрома» (ввиду того, что у 16–23% пациентов имеются клинико-нейровизуализационные диссоциации) [39]. При этом у значительной части пациентов с ЛИ наблюдается регресс симптомов в течение нескольких минут или часов при наличии ДВИ-позитивного очага. К данной категории пациентов

предлагается применять термин «транзиторные симптомы, связанные с инфарктом» (transient symptoms associated with infarction) [40].

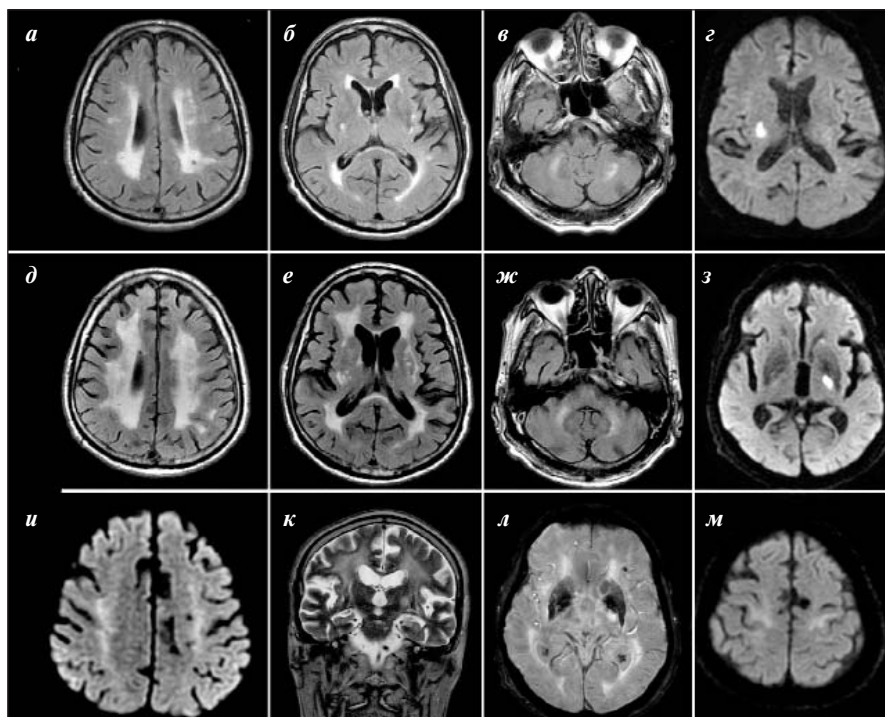


Рис. 1. Ишемический МР-фенотип ЦБМС (болезнь Бинсвангера) у пациента 71 года с артериальной гипертензией и выраженными КН (10 баллов по монреальской когнитивной шкале, Montreal Cognitive Assessment, MoCA). 2016 г.: а–в – ГБВ, Fazekas 2 (FLAIR); г – повышение сигнала от полуовального центра (DWI b-1000). 2018 г.: д–ж – ГБВ, Fazekas 3 (FLAIR); з – ЛИ (DWI b-1000); и, м – повышение интенсивности сигнала в участках кортико-спинального тракта (DWI b-1000); к – расширение глубоких ПВП (T2-взвешенные изображения, ВИ); л – ЦМК (SWAN)

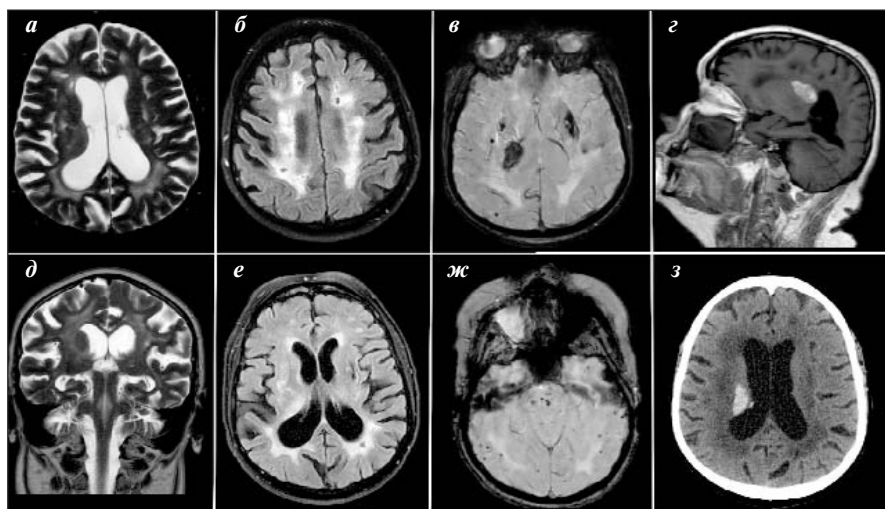


Рис. 2. Геморрагический МР-фенотип ЦБМС у пациентки 51 года с гипертензионной внутримозговой таламической гематомой и остро возникшими выраженными дизрегуляторными КН (17 баллов по MoCA) на фоне агрессивно протекающей артериальной гипертензии: а, д – ГБВ, расширенные ПВП (T2-ВИ); б, е – ГБВ (Fazekas 3; FLAIR); в, ж – множественные ЦМК (SWAN); г – очаг кровоизлияния в правой теменной доле (T1-ВИ); з – гиперденсивный участок кровоизлияния в правой теменной доле (компьютерная томография, КТ)

ЦМИ считаются наиболее распространенной формой церебральных инфарктов и представляют собой маленькие, не видимые невооруженным глазом при аутопсии ишемические очаги. По данным невропатологических исследований, ЦМИ наблюдаются у 62% пациентов с сосудистой деменцией, 43% с болезнью Альцгеймера (БА) и 24% лиц в возрасте 75 лет и старше без деменции. У пациентов с ЦМИ их количество достигает нескольких сотен или тысяч [41–43]. Идентификация ЦМИ возможна при помощи невропатологического исследования, ДВИ и высокопольной структурной МРТ.

Невропатологическое исследование позволяет визуализировать как мельчайшие острые (<24 ч), так и подострые, а также хронические (>24 ч) ЦМИ. При этом невропатологическое исследование не может отразить всего множества ЦМИ, так как анализируется менее 0,01% объема мозга. При стандартном микроскопическом исследовании хронические ЦМИ определяются как полости с признаками глиоза и несколькими макрофагами. Менее выраженные хронические очаги могут проявляться лишь гибелью нейронов с глиозом (или без него) и макрофагов с разрежением мозговой ткани. ЦМИ в остром периоде определяются как зоны повреждения клеток без образования полости и гибели нейронов. Патологические варианты ЦМИ (полости, щелевидные, геморрагические, острые) не связаны со специфическими патогенетическими механизмами, но влияют на выявляемость данных очагов при МРТ [41].

ДВИ позволяет визуализировать ЦМК величиной до 1–2 мм, но через 2 нед сигнал угасает. Несмотря на то что ДВИ позволяет охватить весь мозг, это исследование имеет низкое пространственное разрешение. При помощи математического моделирования показано, что случайное выявление на ДВИ 1–2 ЦМИ может отражать возникновение их в течение года до нескольких сотен [43].

Маленькие инцидентальные ДВИ-очаги определяются у 23–41% пациентов в течение 3 мес после ВМК и ассоциированы с проявлениями ЦБМС. ЦМИ обнаруживаются у 15% пациентов с ЦАА и недавним ВМК, 6% с ишемическим инсультом и 1–4% с КН и деменцией [41]. При этом в популяции распространенность случайных ЦМИ значительно ниже: у лиц 40–75 лет они вообще не выявляются, а у пожилых пациентов (средний возраст 71 год) с большим числом сердечно-сосудистых факторов риска наблюдаются в 1% случаев [44].

Вопрос об установлении верхней границы величины ЦМИ остается открытым. В большинстве исследований под маленькими ДВИ-позитивными очагами понимались очаги <5 мм. Согласно критериям STRIVE, верхняя граница для маленького подкоркового инфаркта в остром периоде составляет 20 мм [45].

Определение ЦМИ на структурной МРТ явилось важным шагом в изучении их природы. Согласно результатам исследований с описанием параллелей между 7Т МРТ и невропатологической картиной, хронические ЦМИ размером по крайней мере 1–2 мм могут быть распознаны на структурных МР-сканах. При этом точечные подкорковые очаги на структурной МРТ без предыдущей информации об их ДВИ-статусе не могут быть классифицированы как ЦМИ [41]. 7Т МРТ пока остается наиболее чувствительным методом визуализации ЦМИ, тогда как 3Т МРТ, выполненная в тот же день, позволяет идентифицировать лишь 27% очагов [46].

В основе ЦМИ может лежать множество причин, основными из которых являются: ЦБМС (ЦАА, атеросклеротическая ЦБМС), микроэмболия и гипоперфузия. ЦМИ связаны с ЛИ, ГБВ и атрофией [41].

Влияние ЦМИ на когнитивные функции может объясняться как повреждением нейрональных сетей, так и наличием некой скрытой патологии, маркером которой они являются. Показано, что 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 [27]. Потенциальными процессами, затрагивающими зону вокруг ЦМИ и объясняющими функциональные и поведенческие нарушения, являются: отсроченная селективная гибель нейронов (до 5–10%), истончение дендритов и уменьшение плотности дендритических отростков, астроглиоз, снижение экспрессии аквапарина 4, потеря миелина и нарушение ГЭБ. ЦМИ, расположенные вблизи от проводящих трактов, могут нарушать интрацеребральные коммуникации. Таким образом, негативное влияние ЦМИ на когнитивные функции может быть связано с нарушением аксональных связей [41].

ЦМК. Проблема ЦМК подробно рассмотрена в нашей статье, посвященной ЦАА [47]. Для СНАМА характерно расположение ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях, тогда как при ЦАА наблюдаются долевые и корково-подкорковые ЦМК. В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК зависит от возраста и составляет от 6% в возрасте 45–50 лет до 36% к 80 годам и старше. При этом у лиц без сосудистых факторов риска встречаемость ЦМК не превышает 2,3%. По данным обследования когорты NOMAS (The Northern Manhattan Study) с применением T2* (n=925, средний возраст 70 лет), частота ЦМК в популяции лиц без инсульта составляет 5%. При ишемическом инсульте ЦМК выявляются у 15–35% пациентов, при геморрагическом – у 19–83%. У пациентов с ишемическим инсультом ЦМК наиболее часто обнаруживаются при его лакунарном варианте (26–62%). По сравнению с лицами без КН ЦМК чаще наблюдаются у лиц с умеренными КН (20–43%), БА (18–32%) и сосудистой деменцией (65–85%) [48].

ЦМК сопряжены с риском возникновения и прогрессирования КН, что может быть обусловлено как локальным повреждающим эффектом, так и наличием ЦБМС [49]. Наибольшее клиническое значение ЦМК, безусловно, связано с тем, что их наличие повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антиромботической терапии. Метаанализ 15 исследований (более 5000 пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, ТИА) продемонстрировал, что наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ишемического инсульта в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с ≥5 ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ишемического инсульта – в 2,7 раза [50]. Важно отметить, что прием антиагрегантов в качестве вторичной профилактики снижает риск ишемического инсульта на 0,5–2,5% [51], при этом наличие ≥5 ЦМК повышает абсолютный риск на 8,2% для ВМК и на 5,1% для ишемического инсульта. Таким образом, применение антиагрегантов при наличии ≥5 ЦМК может быть сопряжено с большим вредом, нежели пользой. Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитика составляет 24%, и их определение связано с повышенным риском клинически

Таблица 1. «Хронические» клинические проявления ЦБМС (по [2] с изменениями)

Затрагиваемые функции	Стадия ЦБМС		
	I	II	III
Когнитивные функции	Легкие КН	Умеренные сосудистые КН	Сосудистая деменция
Эмоциональные функции	Депрессивные симптомы	Депрессия	Невозможно оценить
Сфинктерные функции	От нормы до императивности	Эпизоды недержания мочи	Полное недержание мочи, эпизоды недержания кала
Походка	От нормы до слегка замедленной, субъективная постуральная неустойчивость	Апраксия ходьбы (лобная дисбазия)	Пациент прикован к постели
Псевдобульбарные нарушения	Отсутствуют	Легкая или умеренная дисфагия, дизартрия, патологический плач и смех	Тяжелая дисфагия, дизартрия
Активность повседневной жизни	Пациент независим, могут отмечаться ограничения некоторых видов инструментальной активности	Заметные ограничения инструментальной активности, ограничения некоторых видов базисной активности	Полная потеря независимости

явной геморрагической трансформации (OR 2,18) и худшего функционального исхода (OR 1,58), особенно при идентификации >10 микрокровоизлияний [52].

Спектр клинических проявлений

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] (табл. 1). ЦБМС в настоящее время рассматривается как одна 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 [53].

В настоящее время ЦМИ считаются основной причиной развития КН при ЦБМС. Взаимосвязь выявленных при аутопсии ЦМИ с КН при жизни является доказанной, хотя точное влияние очагов на когнитивные функции остается неизвестным. На когорте пациентов кабинета памяти показано, что ЦМИ ассоциированы с деменцией, особенно сосудистой [46]. ЦМИ связаны с низким глобальным когнитивным статусом, зрительно-пространственными функциями и речью. У пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, ЦМИ являются предиктором худшего когнитивного статуса через 2 года, в частности более низких зрительно-пространственных функций [54]. Кортикальные ЦМИ независимо ассоциированы с более низкими глобальными когнитивными функциями, регуляторными нарушениями, снижением зрительной и слухоречевой памяти [55].

Дифференциальная диагностика с ЦАА

Отличия СНАМА от ЦАА представлены в табл. 2.

Особенности диагностической, лечебной тактики и возможности профилактики

В первую очередь следует отметить, что выявление нейровизуализационных маркеров ЦБМС, наравне с признаками перенесенного инсульта, при наличии КН является основополагающим критерием для установления диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» [4]. При применении данного подхода лишь у 18% поликлинических пациентов с предварительным диагнозом диагностированы сосудистые КН и признаки сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, тогда как у большей части больных имели место другие заболевания [56].

При диагностике ЦБМС и дифференциации ее вариантов целесообразно использовать весь доступный в клинической практике спектр МРТ-методик с обязательным включением последовательностей ДВИ, T2* или SWI. Для более точной верификации МР-маркеров ЦБМС (особенно ЦМИ) желательно проводить динамическое исследование с интервалом в несколько недель. Предпочтительно выполнять оценку нейровизуализационных маркеров ЦБМС с использованием рекомендаций STRIVE v1, а также консенсусных критериев для ЦМИ [41]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ клинически актуального очага является сомнительным ввиду высокой частоты нейровизуализационных диссоциаций. Следует учитывать, что достоверная верификация ЦМИ возможна лишь при применении 7Т МРТ. При наличии факторов риска ЦБМС и отсутствии изменений белого вещества головного мозга на FLAIR для верификации ранней стадии поражения головного мозга целесообразно использование DTI.

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 [57]. В рутинной работе сосудистых неврологических отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и проводить тщательный анализ КТ с использованием Эдинбургских критериев 2018 г. [58, 47]. Поскольку наличие >10 ЦМК значительно повышает риск

Таблица 2. Ключевые невропатологические, клинические и нейровизуализационные особенности ЦАА и СНАМА

Характеристика	ЦАА	СНАМА
Патология мелких сосудов	Отложение Аβ и связанная с ним ангиопатия в корковых и лептоменингеальных сосудах	Артериолосклероз, фибриноидный некроз, повреждение стенки
Факторы риска	Возраст, ApoE ε4 и 2	Возраст, гипертензия, диабет, курение
Ассоциированные клинические синдромы		
ВМК	Долевые (корково-подкорковые)	Глубинные (базальные ганглии, зрительный бугор, мост, мозжечок), иногда долевые
Ишемический инсульт	Обычно не связан с лакунами	Лакунарный синдром
Другие клинические синдромы	ТФНЭ, КН, воспалительная ЦАА	Сосудистые КН
МРТ-маркеры		
ЦМК	Строго долевые	Преимущественно долевые, с/без долевых
КПС	40% при клинически явной ЦАА	<5% при глубинном ВМК
ПВП	Семиовальный центр	Базальные ганглии
ГБВ	Преимущественно задняя, пятнистая	Без типичной локализации
Лакуны	Нехарактерны, более поверхностное расположение в белом веществе	Характерны, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе
Диагноз	Бостонские критерии	Нет диагностических критериев; анализ клинических данных и МРТ-маркеров

Примечание. ТФНЭ – транзиторный фокальный неврологический эпизод; КПС – корковый поверхностный сидероз.

развития клинически явной геморрагической трансформации на фоне внутривенной тромболитической терапии, в последней редакции клинических рекомендаций АНА/АSА (Американская ассоциация сердца, American Heart Association/Американская ассоциация инсультов, American Stroke Association, АSА) 2018 г. по ведению пациентов в остром периоде ишемического инсульта оговаривается возможность отказа от проведения внутривенного тромболитика в данной ситуации [59]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску и нуждается в строгом мониторинге и коррекции АД во время процедуры. Перспективный вариант для таких больных в будущем – использование меньшей дозы тромболитика (0,6 мг/кг) и проведение тромбэкстракции.

В клинических рекомендациях проблема ЦБМС не оговорена отдельно, поэтому первичная и вторичная профилактика инсульта и КН у данной категории пациентов проводится по общим принципам.

Коррекция артериальной гипертензии, вероятно, является наиболее мощной из ныне доступных стратегий профилактики ЦБМС и сосудистых КН [60]. Показано, что у нелеченых больных с неосложненной артериальной гипертензией 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания отмечаются нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и снижение церебральной перфузии [61, 62]. Согласно рекомендациям АНА/АSА по вторичной профилактике при ишемическом инсульте, у пациентов с ЛИ в качестве целевого может рассматриваться систолическое АД ≤130 мм рт. ст. (снижение риска ВМК на 63%, по данным исследова-

ния SPS3) [63]. В исследовании PROGRESS показано, что активная антигипертензивная терапия отсрочивает и приостанавливает прогрессирование ГБВ у пациентов с ЦБВ [64]. По мнению ряда авторов, агрессивная антигипертензивная терапия может быть сопряжена с гипоперфузией, церебральной атрофией и КН у пожилых пациентов с длительно существующей артериальной гипертензией и выраженной ЦБМС [65], что, однако, не подтверждается результатами недавнего метаанализа 4 крупных исследований, в котором констатировано сдерживающее влияние терапии на прогрессирование ГБВ [66]. Более того, в исследовании PRESERVE продемонстрировано, что снижение систолического АД <125 мм рт. ст. в течение 3 мес у пациентов с тяжелой ЦБМС (ЛИ на фоне выраженной ГБВ) не вызывает церебральной гипоперфузии [67]. Роль того или иного режима в замедлении прогрессирования других маркеров ЦБМС остается неизученной.

Согласно результатам исследования SPS3, 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 развития рецидива [68]. В 2018 г. завершилось исследование POINT, в котором установлено, что у пациентов с малым ишемическим инсультом (NIHSS ≤3) и ТИА (АВCD2 ≥4) комбинация аспирина (от 50 до 325 мг) и клопидогрела (600 мг в 1-й день с переходом на 75 мг), назначенная в течение 90 дней, снижает риск ишемических событий (в том числе ишемического инсульта), но повышает риск больших кровотечений. Важно отметить, что в этом исследовании частота развития

геморрагического инсульта была аналогичной [69]. Результаты POINT не могут быть экстраполированы на пациентов с ЦБМС, так как в исследовании не проводилось дифференциации истинного атеротромботического и лакунарного (на фоне ЦБМС) инсульта. Снижение ишемического риска, возможно, наблюдалось у пациентов 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 [70]. Метаанализ 37 исследований показал, что применение антиагрегантов ассоциировано с повышенным риском возникновения долевых ЦМК и ВМК у пациентов с ЦМК [71]. На основании проспективного анализа двух когорт (Англия и Китай) К.К. Lau и соавт. [72] заключили, что наличие ≥ 5 ЦМК у пациентов с инсультом и ТИА не должно служить поводом для отмены антиагрегантов в течение первого года, особенно при имеющемся высоком раннем ишемическом риске, тогда как в более поздний срок риск ВМК может превысить пользу.

Таким образом, на основании имеющихся данных применение двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ЦБМС скорее является нецелесообразным, за исключением особых показаний, таких как наличие конкурирующего интракраниального атеросклероза. Вместе с тем при нали-

чии только ЛИ и отсутствии других маркеров ЦБМС целесообразна прицельная МР-оценка материнского сосуда в области кровоснабжающей зону инфаркта перфоранта для исключения ВAD [73].

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 высокий геморрагический риск. В исследовании SPARCL показано, что агрессивная липид-снижающая терапия (80 мг аторвастатина) при ишемическом инсульте сопряжена с некоторым повышением риска геморрагического инсульта, которое нивелировалось значительным уменьшением риска рецидива ишемического инсульта [74]. В то же время продемонстрировано, что применение 10 мг розувастатина сопряжено с замедлением прогрессирования ГБВ без влияния на частоту развития ЦМК [75].

Профилактика сосудистых КН при ЦБМС основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предотвращении инсульта. У пациентов с СНАМА целесообразны поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской (со строгим ограничением соли) диеты, отказ от курения, а также эффективная коррекция воспалительных заболеваний, болевых синдромов и гигиена полости рта [4].

ЛИТЕРАТУРА

- 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 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 689-701.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 May;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- 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, use of pentoxifylline. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
- Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627. Epub 2016 Jan 7.
- Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):13-22.
- [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, Shestakov VV. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
- Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2222-9.
- Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2): 141-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.032. Epub 2012 Aug 11.
- Neurology Working Group of the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium, the Stroke Genetics Network (SiGN), and the International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*. 2016 Jun;15(7):695-707. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00102-2. Epub 2016 Apr 7.
- Woo D, Falcone GJ, Devan WJ, et al. International Stroke Genetics Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 1q22 as a susceptibility locus for intracerebral hemorrhage. *Am J Hum Genet*. 2014 Apr 3;94(4):511-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.02.012. Epub 2014 Mar 20.
- 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 Oct 24; 89(17):1829-1839. doi: 10.1212/WNL.0000000000004560. Epub 2017 Sep 27.
- 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 Mar;81(3):383-394. doi: 10.1002/ana.24840.
- Schmidt H, Zeginigg M, Wiltgen M, et al. CHARGE Consortium Neurology Working Group. Genetic variants of the NOTCH3 gene in the elderly and magnetic resonance imaging correlates of age-related cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3384-97. doi: 10.1093/brain/awr252. Epub 2011 Oct 17.
- 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 Sep;23(9):759-765. doi: 10.1111/cns.12722. Epub 2017 Aug 6.
- Bailey E, Wardlaw J, Graham D, et al. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5- to 21-week old rats. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Dec;37(7):711-26. doi: 10.1111/j.1365-

- 2990.2011.01170.x.
16. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Is the spontaneously hypertensive stroke prone rat a pertinent model of subcortical ischaemic stroke? A systematic review. *Int J Stroke*. 2011 Oct;6(5):434-44. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00659.x.
 17. Dickinson KM, Clifton PM, Keogh JB. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*. 2011 Mar;93(3):500-5. doi: 10.3945/ajcn.110.006155. Epub 2011 Jan 12.
 18. Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):634-643. doi: 10.1111/jnc.14218. Epub 2017 Nov 6.
 19. Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 Oct;39(6):593-611. doi: 10.1111/nan.12042.
 20. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol*. 2006 Feb 21;238(4):962-74. Epub 2005 Aug 22.
 21. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015 Mar 2;125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304. Epub 2015 Feb 17.
 22. Lee YL, Hu HY, Huang N, et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Apr;44(4):1026-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076. Epub 2013 Feb 19.
 23. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al. Relationship between Cnm-positive Streptococcus mutans and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis*. 2015 Oct;21(7):886-93. doi: 10.1111/odi.12360. Epub 2015 Sep 1.
 24. Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jun 23;4(6):001140. doi: 10.1161/JAHA.114.001140.
 25. Maniega SM, Valdes Hernandez MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015 Feb;36(2):909-18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.048. Epub 2014 Oct 13.
 26. Hinman JD, Lee MD, Tung S, et al. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts. *Brain*. 2015 Mar;138 (Pt 3):736-45. doi: 10.1093/brain/awu398. Epub 2015 Jan 21.
 27. Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Nov;37(11):3599-3614. doi: 10.1177/0271678X16685573. Epub 2017 Jan 16.
 28. Ter Telgte A, Van Leijssen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jul;14(7):387-398. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y.
 29. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ и др. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(4):304-12. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, et al. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive disorders in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304-12. In Russ.].
 30. Duering M, et al. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology*. 2015; 84: 1685-1692.
 31. Tuladhar AM, Reid AT, Shumska E, et al. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):425-32. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007146. Epub 2015 Jan 8.
 32. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014 Jul 22;83(4):304-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000612. Epub 2014 Jun 20.
 33. Tuladhar AM, Lawrence A, Norris DG, et al. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp*. 2017 Apr;38(4):1751-1766. doi: 10.1002/hbm.23479. Epub 2016 Dec 9.
 34. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Mar;16(3):159-72. doi: 10.1038/nrn3901.
 35. Loos CMJ, Makin SDJ, Staals J, et al. Long-Term Morphological Changes of Symptomatic Lacunar Infarcts and Surrounding White Matter on Structural Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*. 2018 May;49(5):1183-1188. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020495. Epub 2018 Mar 22.
 36. Norrving B. Evolving Concept of Small Vessel Disease through Advanced Brain Imaging. *J Stroke*. 2015 May;17(2):94-100. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.94. Epub 2015 May 29.
 37. 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. Epub 2015 Dec 16.
 38. 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 Sep;136(Pt 9):2717-26. doi: 10.1093/brain/awt184. Epub 2013 Jul 17.
 39. Potter G, Doubal F, Jackson C, et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(4):395-402. doi: 10.1159/000286342. Epub 2010 Feb 19.
 40. Molad J, Ben-Assayag E, Korczyn AD, et al. Clinical and radiological determinants of transient symptoms associated with infarction (TSI). *J Neurol Sci*. 2018 Jul 15;390:195-199. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.038. Epub 2018 Apr 24.
 41. Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):730-740. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5. Epub 2017 Jul 14.
 42. Westover MB, Bianchi MT, Yang C, et al. Estimating cerebral microinfarct burden from autopsy samples. *Neurology*. 2013 Apr 9;80(15):1365-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2f52. Epub 2013 Mar 13.
 43. Auriel E, Westover MB, Bianchi MT, et al. Estimating total cerebral microinfarct burden from diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2129-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009208. Epub 2015 Jul 9.
 44. Saini M, Suministrado MS, Hilal S, et al. Prevalence and risk factors of acute incidental infarcts. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2722-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009963. Epub 2015 Aug 20.
 45. 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 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
 46. Van Veluw SJ, Hilal S, Kuijff HJ, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec;11(12):1500-1509. doi: 10.1016/j.jalz.2014.12.010. Epub 2015 May 5.
 47. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии: от патогенеза к клинической значимости. 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. *Neurologia, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
 48. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*. 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205. eCollection 2014 Jan 6.
 49. Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299 (1-2):131-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034. Epub 2010 Sep 17.
 50. 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 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
 51. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
 52. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. International META-MICROBLEEDS Initiative. *Neurology*. 2016 Oct 11;87(15):1534-1541. Epub 2016 Sep 14.
 53. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые

- недементные 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. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
54. Wang Z, Van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2450-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278. Epub 2016 Aug 18.
55. Hilal S, Sikking E, Shaik MA, et al. Cortical cerebral microinfarcts on 3T MRI: a novel marker of cerebrovascular disease. *Neurology*. 2016 Oct 11;87(15):1583-1590. Epub 2016 Sep 2.
56. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii 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
57. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
58. 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 Mar;17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
59. 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 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
60. 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
61. 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
62. 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
63. Kerman 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 Jul;45(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024. Epub 2014 May 1.
64. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al; PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1644-50. Epub 2005 Sep 6.
65. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the Ages-Reykjavik study. *Neurology*. 2014 Jun 17;82(24):2187-95. doi: 10.1212/WNL.0000000000000517. Epub 2014 Jun 4.
66. Van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1531-1533. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021160. Epub 2018 May 8.
67. 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 Jun 1;75(6):720-727. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5153.
68. SPS Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133.
69. 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 Jul 19;379(3):215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410. Epub 2018 May 16.
70. 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 Jun 1;75(6):711-719. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0247.
71. Qiu J, Ye H, Wang J, et al. Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta Analysis. *Stroke*. 2018 Jul;49(7):1751-1754. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021789. Epub 2018 May 24.
72. Lau KK, Lovelock CE, Li L, et al. Antiplatelet Treatment After Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke in Patients With Cerebral Microbleeds in 2 Large Cohorts and an Updated Systematic Review. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1434-1442. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020104. Epub 2018 May 10.
73. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke*. 2015 Jun;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijs.12466. Epub 2015 Mar 2.
74. 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 Apr;40(4):1405-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107. Epub 2009 Feb 19.
75. 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 Nov;19(11):995-1002.e4. doi: 10.1016/j.jamda.2018.05.025. Epub 2018 Jul 10.

Поступила 18.08.2018

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.