

Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта

Надежда Александровна Кайлева², Алексей Александрович Кулеш^{1,2*},
Надежда Харисовна Горст¹, Алёна Юрьевна Быкова², Виктор Евгеньевич Дробаха^{1,2},
Владимир Васильевич Шестаков¹

¹Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия;

²Городская клиническая больница №4, г. Пермь, Россия

Реферат

Цель. Охарактеризовать магнитно-резонансные проявления церебральной болезни мелких сосудов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и изучить их клиническую значимость.

Методы. Обследованы 56 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и 10 человек без инсульта и когнитивных нарушений. Магнитно-резонансную томографию головного мозга проводили больным, а также здоровым для оценки количества лакун, периваскулярных пространств, лейкоареоза и церебральных микрокровоизлияний. На основании анализа четырёх нейровизуализационных маркёров церебральной болезни мелких сосудов была разработана интегральная шкала. Полученные результаты рассмотрены в ассоциации с широким спектром клинических данных.

Результаты. Для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерны высокие количественные показатели отдельных маркёров церебральной болезни мелких сосудов по сравнению со здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту. Выявлена корреляция нейровизуализационных маркёров церебральной болезни мелких сосудов с возрастом пациентов, тяжестью и этиологией инсульта. Суммарная выраженность церебральной болезни мелких сосудов, оценённая по интегральной шкале, оказалась выше в группе инсульта по сравнению с группой здоровых пожилых людей. Высокие показатели отдельных маркёров церебральной болезни мелких сосудов, а также интегральной шкалы ассоциированы с низкой мобильностью пациентов, неврологическим дефицитом и зависимостью от окружающих при выписке.

Вывод. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта выявлена высокая представленность маркёров церебральной болезни мелких сосудов и их суммы по сравнению с группой здоровых людей; суммарный показатель выраженности церебральной болезни мелких сосудов ассоциирован с неврологическим и функциональным исходом острого периода инсульта.

Ключевые слова: инсульт, церебральная болезнь мелких сосудов, шкала.

Для цитирования: Кайлева Н.А., Кулеш А.А., Горст Н.Х. и др. Характеристика и клиническая значимость магнитно-резонансных проявлений церебральной болезни мелких сосудов в остром периоде ишемического инсульта. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 562–568. DOI: 10.17816/KMJ2018-562.

Characteristics and clinical significance of magnetic resonance imaging manifestations of cerebral small vessel disease in acute period of ischemic stroke

N.A. Kayleva², A.A. Kulesh^{1,2}, N.Kh. Gorst¹, A.Yu. Bykova², V.E. Drobakha^{1,2}, V.V. Shestakov¹

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia;

²City Clinical Hospital №4, Perm, Russia

Abstract

Aim. To characterize magnetic-resonance imaging manifestations of cerebral small vessel disease in patients in acute period of ischemic stroke and to study their clinical significance.

Methods. 56 patients in acute period of ischemic stroke and 10 subjects without stroke and cognitive impairment were examined. Magnetic-resonance tomography of the brain was performed to all patients and healthy subjects to assess the quantity of lacunes, perivascular spaces, leukoaraiosis and cerebral microbleeds. Based on analysis of 4 neurovisual markers of cerebral small vessel disease, an integral scale was developed. The obtained results were evaluated in association with a wide spectrum of clinical data.

Results. Patients in acute period of ischemic stroke are characterized by higher quantitative expression of certain markers of cerebral small vessel disease in comparison with healthy age-matched subjects. A correlation between neuroimaging markers of cerebral small vessel disease and patients' age, severity and etiology of the stroke was observed. Total expression of cerebral small vessel disease, assessed using the integral score turned out to be higher in the group of stroke than in healthy elderly persons. High rates of certain markers of cerebral small vessel disease and integral scale score are associated with low mobility of patients, neurological deficiency and dependence in daily activities on discharge.

Conclusion. In patients in acute period of ischemic stroke, higher expression of certain markers of cerebral small vessel disease and their total evidence were revealed in comparison with healthy people; total indicator of cerebral small vessel disease expression is associated with neurological and functional outcome of acute period of stroke.

Keywords: stroke, cerebral small vessel disease, scale.

For citation: Kayleva N.A., Kulesh A.A., Gorst N.Kh. et al. Characteristics and clinical significance of magnetic resonance imaging manifestations of cerebral small vessel disease in acute period of ischemic stroke. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 562–568. DOI: 10.17816/KMJ2018-562.

Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — комплексный патогистологический и нейровизуализационный феномен, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов головного мозга [1]. Основными проявлениями ЦБМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) бывают острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (лейкоареоз), расширение периваскулярных пространств (ПВП), церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и корковый поверхностный сидероз [2].

ЦБМС — основная причина сосудистых когнитивных нарушений, связана с постуральными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости [3]. ЦБМС становится непосредственной причиной каждого пятого инсульта, в 2 раза повышает риск развития мозговой катастрофы, бывает одной из причин геморрагических осложнений антитромботической терапии и системного тромболитика [2].

Несмотря на высокую клиническую потребность, в литературе не существует унифицированной и валидизированной шкалы нейровизуализационной оценки проявлений ЦБМС, хотя изложен ряд подходов к её созданию [4]. Клиническая значимость отдельных маркеров ЦБМС, а также их суммы в остром периоде ишемического инсульта остаётся малоизученной.

Цель исследования — охарактеризовать магнитно-резонансные (МР) проявления ЦБМС у пациентов в остром периоде ишеми-

ческого инсульта и изучить их клиническую значимость.

Обследованы 56 пациентов с ишемическим инсультом и 10 человек без инсульта и когнитивных нарушений, сопоставимые по возрасту. Возраст обследованных пациентов основной группы варьировал от 30 до 87 лет и в среднем составлял $66,3 \pm 10,6$ года, группы сравнения — от 35 до 86 лет и в среднем составлял $66,7 \pm 9,8$ года ($p=0,58$). Среди вошедших в анализ пациентов были 34 мужчины и 22 женщины.

Критериями включения в исследование были острый период верифицированного при помощи режима DWI (от англ. Diffusion Weighted Images) МРТ ишемического инсульта, возможность проведения стандартной МРТ головного мозга и наличие качественных изображений. В исследование не включали умерших пациентов. Всем больным выполняли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно действующим порядком и стандарту оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения.

Всем пациентам на 5–10-е сутки проводили МРТ головного мозга на высокопольном МР-томографе GE Healthcare Brivo MR 355 со значением напряжённости магнитного поля 1,5 Тл. Протокол МР-исследования включал следующие импульсные последовательности:

- T2, T1, FLAIR (от англ. FLuid Attenuation Inversion Recovery);
- градиентную последовательность T2 Star Weighted ANgiography (SWAN);

– диффузионно-взвешенную последовательность (DWI) со значением b-фактора 0 с/мм² и 1000 с/мм².

Полученные при МРТ изображения обрабатывали на рабочей станции AW VolumShare 5 с использованием основных (Viewer, Reformat) и специализированных (Ready View) опций. На основании DWI, полученных с использованием двух b-факторов, были построены карты измеряемого коэффициента диффузии (ADC) для количественной оценки величины диффузии в участке инфаркта. Кроме этого, с использованием последовательностей T2, T1, FLAIR производили оценку степени поражения белого вещества по шкале Fazekas, количественную оценку кистозных структур (лакун, расширенных периваскулярных пространств). При использовании МР-последовательности SWAN оценивали ЦМК.

Лакуны сосудистого происхождения определялись как круглые или овальные подкорково расположенные зоны размером от 3 до 15 мм, по сигнальным характеристикам идентичные ликвору. Лейкоареоз идентифицировался как зоны гиперинтенсивности белого вещества головного мозга на T2-взвешенных изображениях без образования полостей. Под ПВП понимались пространства, следующие типичному ходу сосудов через серое или белое вещество головного мозга, по сигнальным характеристикам идентичные ликвору, диаметром не более 3 мм. ЦМК идентифицировались как маленькие (2–3 мм, максимально до 10 мм) области выпадения сигнала с «эффектом цветения» при T2-взвешенном режиме МРТ с применением последовательности T2 Star Weighted ANgiography (SWAN) [5].

Градации нейровизуализационных проявлений ЦБСМ производили следующим образом. За основу был взят принцип, использованный в работах J. Staals и соавт. Они предложили 4-балльную шкалу, где за наличие каждого из четырёх маркёров дают по 1 баллу (1 и более лакуна, 1 и более ЦМК, лейкоареоз 2-й или 3-й степени, умеренные и выраженные ПВП в базальных ганглиях) [4]. В развитие данного принципа проведено дальнейшее ранжирование отдельных МР-маркёров.

На основании анализа нейровизуализационных данных разработана интегральная шкала ЦБМС (ШБМС). Расчёт баллов по данной шкале представлен в табл. 1.

Таким образом, суммарная оценка выраженности ЦБМС по предложенной шкале составляла от 0 до 12 баллов.

Статистическая обработка выполнена с ис-

Таблица 1. Интегральная шкала церебральной болезни мелких сосудов

Магнитно-резонансный маркёр	Численная характеристика маркёра	Баллы
Лакуны, абс.	0	0
	1–4	1
	5–10	2
	>10	3
Периваскулярные пространства, абс.	0–20	0
	21–50	1
	51–100	2
	>100	3
Лейкоареоз (Fazekas)	0	0
	1	1
	2	2
	3	3
Церебральные микрокровоизлияния, абс.	0	0
	1–4	1
	5–10	2
	>10	3

пользованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни, по качественному признаку — с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. В таблицах представлены медиана и межквартильный интервал.

Тяжесть инсульта по шкале Института национального здоровья (NIHSS — от англ. National Institutes of Health Stroke Scale) варьировала от 1 до 26 баллов и в среднем составила 6 (4–8) баллов. 16 (29%) пациентам был выполнен внутривенный тромболитис. По итогам обследования у 14 (25%) пациентов диагностирован атеротромботический инсульт, у 9 (16%) больных — кардиоэмболический инсульт, у 8 (14%) пациентов — лакунарный инсульт, у 25 (45%) обследованных — инсульт неизвестной этиологии.

Характеристики МР-маркёров ЦБМС представлены в табл. 2. Лакуны выявлены у 55% пациентов с инсультом. При этом у подавляющего большинства больных было идентифицировано до 4 лакун включительно, причём в пределах контралатерального полушария лакун чаще не было, хотя указанная закономерность не имела статистической значимости.

Таблица 2. Характеристика лакун, периваскулярных пространств, церебральных микрокровоизлияний

Лакуны				
Количество	На стороне очага*	На противоположной стороне**	Группа сравнения***	р
0, абс. (%)	25 (45)	30 (54)	10 (100)	—
1–4, абс. (%)	25 (45)	21 (38)	0 (0)	—
5–10, абс. (%)	5 (9)	4 (7)	0 (0)	—
>10, абс. (%)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	—
Средний балл	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–0)	0,007*.*.*.* 0,026**.*.*.*
Локализация				
Базальные ганглии	24 (43)	18 (32)	0 (0)	—
Белое вещество	20 (36)	15 (27)	0 (0)	—
Ствол	5 (9)	3 (5)	0 (0)	—
Мозжечок	5 (9)	5 (9)	0 (0)	—
Периваскулярные пространства				
Количество	На стороне очага*	На противоположной стороне**	Группа сравнения***	р
1–20, абс. (%)	7 (12)	7 (12)	4 (40)	—
21–50, абс. (%)	20 (36)	21 (38)	5 (50)	—
51–100, абс. (%)	18 (32)	17 (30)	1 (10)	—
>100, абс. (%)	11 (20)	11 (20)	0 (0)	—
Средний балл	1,5 (1–2)	1,5 (1–2)	0,5 (0–1)	0,012*.*.*.* 0,012**.*.*.*
Локализация				
Базальные ганглии	56 (100)	56 (100)	10 (100)	—
Лучистый венец	39 (70)	39 (70)	8 (80)	—
Ножки мозга	52 (93)	52 (93)	5 (50)	—
Гиппокамп	36 (64)	38 (68)	4 (40)	—
Церебральные микрокровоизлияния				
Количество	На стороне очага	На противоположной стороне	Группа сравнения	р
0, абс. (%)	43 (76)	44 (79)	9 (90)	—
1–4, абс. (%)	12 (22)	9 (16)	1 (10)	—
5–10, абс. (%)	1 (2)	3 (5)	0 (0)	—
>10, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
Ме (25–57) [min–max]	0 (0–0,5) [0–6]	0 (0–0) [0–10]	0 (0–0) [0–1]	—
Средний балл	0 (0–1)		0 (0–0)	—
Локализация				
Базальные ганглии	4 (7)	5 (9)	1 (10)	—
Лучистый венец	7 (13)	4 (7)	0 (0)	—
Субкортикальные отделы	9 (16)	9 (16)	0 (0)	—
Ствол	2 (4)	1 (2)	0 (0)	—
Мозжечок	2 (4)	2 (4)	0 (0)	—

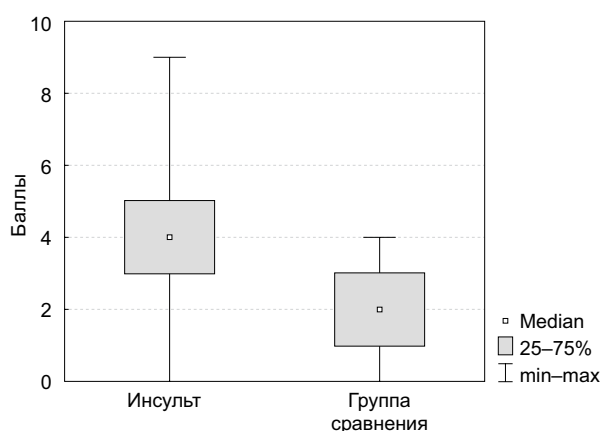


Рис. 1. Результат оценки по шкале церебральной болезни мелких сосудов в группе инсульта и группе сравнения

Лакуны были локализованы преимущественно в области базальных ганглиев и лучистого венца. Различий в количестве лакун в зависимости от полушария не выявлено. В отличие от группы сравнения пациенты с инсультом характеризуются значительно более высоким количеством лакун в пределах обоих полушарий головного мозга.

У большинства (68%) пациентов было отмечено до 21 до 100 ПВП в каждом полушарии головного мозга. У каждого пятого пациента идентифицировано более 100 ПВП. Преимущественно ПВП локализованы в базальных ганглиях (у всех пациентов в обеих группах), лучистом венце, ножках мозга и гиппокампе. Различий в количестве ПВП в зависимости от полушария не выявлено. По сравнению с группой здоровых пожилых людей пациенты с инсультом характеризуются значительно более высоким количеством ПВП в обоих полушариях (см. табл. 2).

Как представлено в табл. 2, у большинства (77%) пациентов ЦМК отсутствуют. На стороне очага инфаркта ЦМК локализованы в количестве от 1 до 4 у каждого пятого больного, тогда как на противоположной стороне — у 16% обследованных. В обследованной когорте пациентов максимально было зарегистрировано 10 ЦМК. Наиболее частой локализацией ЦМК были субкортикальные отделы (16% пациентов), базальные ганглии и лучистый венец. Различий в количестве ЦМК с группой сравнения не выявлено.

Лейкоареоз отсутствовал у 10 (18%) пациентов в группе инсульта и 1 (10%) в группе сравнения, у 21 (38%) обследованного в группе инсульта и 6 (60%) в группе сравнения отмечена 1-я степень лейкоареоза по Fazekas. У 21 (38%) больного в группе инсульта и 3 (30%) в группе

сравнения — 2-я степень, только у 4 (7%) пациентов в группе инсульта выявлена 3-я степень выраженности лейкоареоза. Корковый поверхностный сидероз установлен у 1 (2%) пациента в группе инсульта и не обнаружен ни у одного больного в группе сравнения. Статистически значимой разницы в частоте данных феноменов между группами не выявлено ($p=0,24$).

Результат ШБМС в группе инсульта варьировал от 0 до 9 баллов и в среднем составил 4 (3–5) балла, тогда как в группе сравнения — 2 (1–3) балла ($p=0,002$; рис. 1). У 31 (55%) пациента с инсультом результат ШБМС составил от 0 до 4 баллов, у 24 (43%) пациентов — от 5 до 8 баллов, у 1 (2%) обследованного находился в диапазоне от 8 до 12 баллов.

Выраженность лейкоареоза коррелировала с количеством лакун ($r=0,50$; $p < 0,001$) и ПВП ($r=0,27$; $p=0,032$). Число ЦМК не связано с другими МР-маркёрами. Все изученные маркёры позитивно коррелировали с итоговым баллом по ШБМС ($p < 0,001$). Выявлены корреляции возраста пациентов с количеством ПВП ($r=0,34$; $p=0,008$), выраженностью лейкоареоза ($r=0,26$; $p=0,050$) и результатом ШБМС ($r=0,32$; $p=0,016$).

Различий в выраженности маркёров ЦБМС в зависимости от проведения тромболитической терапии не выявлено ($p=0,23$). Пациенты с инсультом неизвестной этиологии отличались от пациентов с атеротромботическим инсультом меньшим общим количеством лакун ($p=0,023$) и лакун в пределах ипсилатерального полушария ($p=0,007$).

Как представлено в табл. 3, высокое количество лакун ассоциировано с большей степенью неврологического дефицита при поступлении и выписке, выраженный лейкоареоз — с меньшей мобильностью и зависимостью от окружающих при выписке, большее число ПВП — с низкой мобильностью, а количество ЦМК — с выраженностью неврологического дефицита при завершении первого этапа реабилитации. Результат ШБМС ассоциирован с тяжестью инсульта, уровнем мобильности, независимости и инвалидизации.

В исследовании проанализированы частота и суммарное бремя основных нейровизуализационных маркёров ЦБМС у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и определена их клиническая значимость. Для реализации цели исследования нами была разработана интегральная 12-балльная ШБМС, основанная на рейтинговой оценке числа лакун, ПВП, ЦМК и выраженности лейкоареоза. Данная шкала охватывает как ишемические,

Таблица 3. Корреляции между магнитно-резонансными маркерами церебральной болезни мелких сосудов и клиническими показателями

Шкала	Лакуны	Лейкоареоз	ПВП	ЦМК	ШБМС
NIHSS, поступление	r=0,28; p=0,032	US	US	US	r=0,28; p=0,039
NIHSS, выписка	r=0,30; p=0,026	US	US	r=0,30; p=0,028	r=0,34; p=0,010
ИМП	US	r=-0,33; p=0,014	r=-0,28; p=0,035	US	r=-0,41; p=0,002
МШР	US	r=0,33; p=0,012	US	US	r=0,43; p < 0,001

Примечание: ПВП — периваскулярные пространства; ЦМК — церебральные микрокровоизлияния; ШБМС — шкала болезни мелких сосудов; NIHSS (от англ. National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала Института национального здоровья; US — отсутствие статистической значимости корреляции; ИМП — индекс мобильности Ривермид; МШР — модифицированная шкала Рэнкин.

так и геморрагические проявления заболевания. Доля пациентов с лакунарным инсультом в обследованной когорте составила всего 14%, что указывает на универсальное значение ЦБМС в развитии ишемического инсульта.

Анализ отдельных МР-маркеров ЦБМС показал, что для пациентов в остром периоде ишемического инсульта характерно наличие до 4 лакун включительно, преимущественно в области базальных ганглиев и лучистого венца с тенденцией к преобладанию в пределах поражённого полушария. Количество лакун в обследованной когорте значимо выше, чем в группе сопоставимых по возрасту здоровых людей. Выявленная частота лакун (55%) более чем в 5 раз выше таковой в группе сравнения.

ПВП выявлены у всех без исключения пациентов как основной группы, так и группы сравнения. При этом в группе инсульта в среднем насчитывалось от 40 до 100 ПВП с наличием более 100 ПВП у каждого пятого больного, тогда как в группе сравнения их количество не превышало 50. В среднем у пациентов с инсультом выраженность ПВП по сравнению со здоровыми людьми выше в 3 раза. В обеих группах ПВП локализуются в лучистом венце, ножках мозга и гиппокампе. Таким образом, значительное количество ПВП и лакун патогномично для пациентов с ишемическим инсультом вне зависимости от его патогенеза. Выявленная частота лакун соответствует данным исследования J. Staals и соавт. (2014) [4].

Лейкоареоз зарегистрирован у 82% пациентов с инсультом, что оказалось неотличимо от группы сравнения. Тем не менее, лишь в группе инсульта были пациенты с выраженным лейкоареозом. Отсутствие статистической значимости различий в рамках данного

исследования можно объяснить недостаточной статистической мощностью выборки.

ЦМК, согласно полученным в исследовании данным, представляют собой более редкий феномен и встречаются у 23% пациентов, что оказалось статистически неотличимо от данных здоровых людей (p=0,18). У подавляющего числа больных число ЦМК не превышает 4. Тем не менее, в более крупном исследовании V.J. Kim и S.H. Lee (2013) показано, что частота ЦМК при ишемическом инсульте выше, чем в популяции, и достигает 35–71% [6]. Статистической мощности настоящей выборки с учётом редкости феномена не хватило для иллюстрации данного факта. Тем не менее, выявленная в исследовании частота ЦМК значительно выше их частоты в северно-американской популяции — 5%, по данным обследования когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) [7]. Наиболее распространённой локализацией ЦМК бывают субкортикальные отделы, базальные ганглии и лучистый венец. В обследованной когорте не оказалось пациентов с числом ЦМК более 10, что может быть связано с малой долей лакунарного и кардиоэмболического инсультов, а также редким применением пациентами антикоагулянтов. Тем не менее, известно, что наличие 5 ЦМК и более в 2,7 раза повышает риск развития ишемического инсульта и в 14 раз увеличивает риск возникновения внутримозгового кровоизлияния [8].

Анализ суммарного бремени ЦБМС по разработанной ШБМС показал двукратно большую представленность маркеров заболевания в остром периоде по сравнению со здоровыми людьми. Важно отметить, что все ишемические маркеры ЦБМС коррелировали между собой, что нельзя сказать о ЦМК.

Применительно к когорте исследования данный факт может быть, в том числе, объяснён гетерогенностью механизмов возникновения ЦМК: проявление ЦБМС до инсульта, следствии использования двойной антиагрегантной терапии и антикоагулянтов в острейшую фазу инсульта до выполнения МРТ.

Таким образом, данные исследования указывают на патогенетическую обособленность ЦМК в структуре ЦБМС. Данная обособленность, помимо прочего, может быть связана и с генетическими причинами. Так, А. Charidimou и соавт. (2015) указывают на существование ишемического и геморрагического фенотипов ЦБМС (церебральной амилоидной ангиопатии), в основе которых лежит, в частности, полиморфизм гена *APOE* (apolipoprotein E) [9].

Наше исследование показало, что инсульт неизвестной этиологии сопряжён с меньшим количеством лакун в пределах ипсилатерального полушария по сравнению с атеротромботическим инсультом. Указанный факт подтверждает данные исследований, свидетельствующие о том, что в основе криптогенного инсульта, как правило, скрыт эмболический механизм [10].

Важнейшим результатом проведённого исследования стало доказательство негативного влияния как отдельных МР-маркёров, так и их суммы по результатам разработанной шкалы на клинический и функциональный статус в остром периоде ишемического инсульта. В частности, впервые показано, что количество ЦМК служит предиктором повышения неврологического дефицита при завершении первого этапа реабилитации.

Схожих работ, в которых бы проводилась оценка взаимосвязи суммы четырёх МР-маркёров ЦБМС с функциональным исходом острого периода ишемического инсульта, нами не обнаружено, хотя в целом полученные данные соответствуют результатам исследований, продемонстрировавших негативную роль отдельных маркёров ЦБМС, в первую очередь лейкоареоза, в отношении функционального исхода восстановительного периода инсульта [11].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта выявлена высокая представлен-

ность маркёров церебральной болезни мелких сосудов и их суммы по сравнению с группой здоровых людей.

2. Суммарный показатель выраженности церебральной болезни мелких сосудов ассоциирован с неврологическим и функциональным исходом острого периода инсульта.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7): 689–670. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
2. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (5): 483–497. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
3. The LADIS Study Group, Poggesi A., Pantoni L. et al. 2001–2011: A decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 32 (6): 577–588. DOI: 10.1159/000334498.
4. Staals J., Makin S.D., Doubal F.N. et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014; 83 (14): 1228–1234. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000837.
5. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
6. Kim B.J., Lee S.H. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *Stroke.* 2013; 15 (3): 153–163. DOI: 10.5853/jos.2013.15.3.153.
7. Caunca M.R., Del Brutto V., Gardener H. et al. Cerebral microbleeds, vascular risk factors, and magnetic resonance imaging markers: The Northern Manhattan Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): pii: e003477. DOI: 10.1161/JAHA.116.003477.
8. 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: 1–10. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003183.
9. Charidimou A., Martinez-Ramirez S., Shoamanesh A. et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology.* 2015; 84 (12): 1206–1212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001398.
10. Hart R.G., Diener H.C., Coutts S.B. et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (4): 429–438. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
11. Kim B.J., Lee S.H. Prognostic impact of cerebral small vessel disease on stroke outcome. *J. Stroke.* 2015; 17 (2): 101–110. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.101.