

УДК 616.831-005:616.8:616.89-071

И. Н. Никушкова

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
(обзор литературы)**

I. M. Nikishkova

**Клінічний потенціал асимптомних уражень головного мозку
(огляд літератури)**

I. M. Nikishkova

**Clinical potential of asymptomatic brain damages
(review of literature)**

Статья посвящена проблеме клинического потенциала асимптомных поражений головного мозга и их роли в развитии тяжёлых медицинских состояний, приводящих к инвалидизации и ранней смертности. Асимптомные поражения мозга, в частности «немые» инфаркты мозга, регистрируются в 5—10 раз чаще, чем клинический инсульт, а их распространённость в некоторых когортах может достигать 62 %. Анализ данных популяционных исследований подтверждает, что в общей популяции «немые» инфаркты мозга более чем в 2 раза увеличивают риск инсульта, а также влияют на функциональный исход и развитие инвалидности после инсульта. Асимптомные поражения головного мозга являются чётким предиктором когнитивной дисфункции с высокой скоростью перехода от легкой степени когнитивного снижения к сосудистой деменции. Среди пациентов с пресенильной и сенильной большой депрессией высокая распространённость «немых» инфарктов мозга, более того, количество и локализация «немых» инфарктов мозга являются независимыми факторами риска развития депрессии с поздним дебютом. Приведенные в статье данные свидетельствуют, что клинический потенциал асимптомных поражений мозга связан с низким качеством жизни и значительным экономическим бременем, поскольку субклинические цереброваскулярные события независимо или опосредовано повышают вероятность развития инсульта, сосудистой деменции, депрессии. Несмотря на устоявшееся мнение о преимущественном усилении влияния асимптомных поражений мозга с возрастом, существует проблема коморбидности этих поражений, и это обуславливает необходимость оценки наличия субклинических цереброваскулярных событий независимо от возраста.

Ключевые слова: «немые» инфаркты мозга, поражения белого вещества, фактор риска, инсульт, когнитивные нарушения, деменция, депрессия

Статтю присвячено проблемі клінічного потенціалу асимптомних уражень головного мозку та їхньої ролі у розвитку тяжких медичних станів, що призводять до інвалідизації та ранньої смертності. Асимптомні ураження мозку, зокрема «німі» інфаркти мозку, реєструються у 5—10 разів частіше, ніж клінічний інсульт, а їхня поширеність у деяких когортах може сягати 62 %. Аналіз даних популяційних досліджень підтверджує, що у загальній популяції «німі» інфаркти мозку більш ніж вдвічі збільшують ризик інсульту, а також впливають на функціональний вихід та розвиток інвалідності після інсульту. Асимптомні ураження головного мозку є чітким предиктором когнітивної дисфункції з високою швидкістю переходу від легкого ступеня когнітивного зниження до судинної деменції. Серед пацієнтів з пресенільною й сенильною великою депресією поширеність «німих» інфарктів мозку є високою, більш того, кількість та локалізація «німих» інфарктів мозку є незалежними чинниками ризику розвитку депресії з пізнім дебютом. Наведені у статті дані свідчать, що клінічний потенціал асимптомних уражень мозку є пов'язаним з низькою якістю життя та значним економічним тягарем, оскільки субклінічні цереброваскулярні події незалежно або опосередковано підвищують ймовірність розвитку інсульту, судинної деменції, депресії. Незважаючи на усталену думку про переважне посилення впливу асимптомних уражень мозку з віком, існує проблема коморбідності цих уражень, і це обумовлює необхідність оцінювання наявності субклінічних цереброваскулярних подій незалежно від віку.

Ключові слова: «німі» інфаркти мозку, ураження білої речовини, чинник ризику, інсульт, когнітивні порушення, деменція, депресія

The article is devoted to the problem of clinical potential of asymptomatic brain damages and their role in formation of severe medical conditions resulting in disability and early mortality. Asymptomatic brain damages, particularly silent brain infarcts, are registered up to 5—10 more often than stroke and their prevalence in some cohorts may achieve 62 %. An analysis of data from population studies confirms that in the general population silent brain infarcts increase risk of stroke more than twice, as well as influence on a functional outcome and formation of disability after stroke. Asymptomatic brain damages are a strong predictor of cognitive dysfunction with a high rate of transition from a mild level of cognitive decline to vascular dementia. Among patients with pre-senile and senile major depression a prevalence of silent brain infarcts is high, and moreover, number and localization of silent brain infarcts are independent risk factors for development of depression with a late onset. The data presented in the article evidence that a clinical potential of asymptomatic brain infarcts is associated with a poor quality of life and a significant economic burden, as subclinical cerebrovascular events independently or indirectly increase a possibility of formation of stroke, vascular dementia, and depression. Despite of a steady opinion about a predominate strengthening of influence of asymptomatic brain damages with age, there is a problem of comorbidity of these damages. This stipulates a necessity of evaluation for presence of subclinical cerebrovascular events independently from age.

Key words: silent brain infarct, white matter lesions, risk factor, stroke, cognitive impairments, dementia, depression

Асимптомные поражения головного мозга — «немые» инфаркты мозга (НИМ), поражение белого вещества (ПБВ), микрокровоизлияния — являются характерными радиологическими признаками болезни малых сосудов мозга, развивающимися вследствие хронической ишемии, и имеют серьёзный клинический потенциал. Несмотря на свою «тишину», субклинические церебральные события тесно связаны с неврологическим дефицитом, нейрокогнитивной дисфункцией, психиатрическими расстройствами, повышенными показателями заболеваемости острым инсультом и ранней смертностью [1—4]. При этом «немые» инфаркты мозга регистрируются в 5—10 раз чаще, чем клинический инсульт [5; 6], и их распространённость варьирует в пределах от 5 % до 62 %, а заболеваемость НИМ составляет 2—4 % [3; 5; 7; 8].

НИМ и ПБВ — факторы риска клинического инсульта

Асимптомные поражения мозга являются не только мощными предикторами нового НИМ, но и тесно связаны с риском развития клинического инсульта [1; 5; 9—11]. Вопрос о том, являются ли асимптомные поражения мозга собственно посредниками во взаимосвязи между васкулярными факторами риска и инсультом, остаётся открытым. Тем не менее, НИМ и ПБВ могут быть маркерами других, пока неизвестных факторов, приводящих к инсульту, и/или связаны с коморбидностями, вызывающими острый инсульт [5; 12].

В общей популяции «немые» инфаркты мозга более чем в 2 раза увеличивают риск инсульта, а у пожилых людей этот риск утраивается [1; 12]. В $\frac{2}{3}$ случаев пациенты с ишемическим инсультом имеют симптомный или «немой» инфаркт мозга в анамнезе [13]: предшествующие НИМ выявляются у лиц с первым инсультом от 13 % [10] до 45 % случаев [9], НИМ с ПБВ — в 59,5 % случаев [14]. Чрезвычайно важным является тот факт, что у пациентов с первым ишемическим инсультом выявляемые предшествующие НИМ имеют прогностическую ценность [10; 11]. Согласно одним авторам, риск неблагоприятного функционального исхода у этих пациентов с острым инсультом был значительно выше, чем у лиц без НИМ в анамнезе [13]. Отношение шансов (ОШ) неблагоприятного исхода при первом ишемическом инсульте, особенно у лиц молодого и среднего возраста, с НИМ и ПБВ средней и тяжелой степени составляет 3,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,58—7,42) [10; 11]. Кроме того, предшествующие НИМ повышают отношение шансов развития инвалидности после инсульта практически так же, как предшествующий инсульт (ОШ = 1,45; 95 % ДИ = 1,16—1,82 и ОШ = 1,31; 95 % ДИ = 1,03—1,66, соответственно), и удваивают ОШ величины Индекса Бартеля на уровне ≤ 60 (2,04; 95 % ДИ = 1,15—3,64) [13]. По данным других исследователей, одиночные НИМ являются предиктором меньшей тяжести инсульта и объёма инфаркта [9]. Существует мнение, что НИМ в анамнезе при наличии в плазме более высокого уровня фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и более низкого уровня фактора 1- α -производного клеток стромы (SDF-1 α) могут вносить вклад в более благополучный прогноз у пациентов с первым острым лакунарным инфарктом [15].

В популяции пациентов с **инсультом** в анамнезе развившиеся после клинического инсульта множественные «немые» инфаркты мозга независимо повышают риск повторного ишемического инсульта (ОШ = 2,48; 95 % ДИ = 1,24—4,94) [10; 11]. Однако, по мнению авторов исследования PROfESS, наличие НИМ у пациентов с не-

давним некардиоэмболическим инсультом не является независимым фактором риска повторного инсульта, иного сосудистого события или смерти, поскольку в течение 2,5 лет после первого инсульта повторный инсульт случился у 13 % пациентов с НИМ и у 9,2 % без них [16].

У пожилых пациентов с **артериальной гипертензией** (АГ) коэффициент угрозы острого инсульта при наличии предшествующих НИМ составляет 2,60 ($p = 0,005$) [17]. При АГ связь «немых» инфарктов с риском острого инсульта обусловлена влиянием НИМ на функциональное состояние вегетативной нервной системы. В когортах гипертоников НИМ могут вносить вклад в нарушение церебральной ауторегуляции и вызывать снижение кардиоваскулярного резервного объёма, что проявляется резкими подъёмами артериального давления (АД) [18]. В итоге, при гипертензии асимптомные инфаркты таламуса и скорлупы, вызывающие снижение активности парасимпатической нервной системы, являются фактором риска развития патологических профилей АД [2]. У пожилых пациентов с АГ без НИМ малая длительность сна (менее 7 часов) является независимым фактором риска острого инсульта, а при сочетании диссомнического расстройства с наличием «немых» инфарктов мозга заболеваемость инсультом значительно увеличивается. Коэффициент угрозы острого инсульта при недостаточности сна у лиц с АГ, имеющих НИМ, составляет 2,52 ($p = 0,001$) [17].

Асимптомные инфаркты мозга связаны и с **микрокровоизлияниями**, которые обнаруживаются у пациентов с частотой от 38,3 % до 62—71 % случаев, и могут быть предикторами их неблагоприятного исхода [14; 19; 20].

Вероятности развития клинического инсульта повышаются при коморбидности «немых» инфарктов мозга с **каротидным атеросклерозом** (КАС). В зависимости от наличия/сочетания НИМ, поражения белого вещества и каротидного атеросклероза относительный риск инсульта составил в убывающем порядке: НИМ + КАС (0,90) > НИМ (0,80) > КАС (0,76) > ПБВ + КАС (0,65) > ПБВ (0,46) > контроль без поражений мозга (0,14) ($p = 0,01$) [21]. Относительный риск инсульта коррелирует с количеством НИМ, с тяжестью каротидного атеросклероза и поражением белого вещества [21].

В предоперационный период у пожилых пациентов со стенозом каротидных и интракраниальных артерий наличие НИМ, распространённость которых в данной популяции составляет 35,5 %, является фактором умеренного риска развития инсульта после обходного сосудистого шунтирования коронарной артерии [22]. После операции у пациентов с предсуществующими «немыми» инфарктами мозга острый инсульт развивался в 5,7 % случаев, тогда как у больных без НИМ — в 1,3 %.

В случае пациентов с **мигренью с аурой** риск ишемического инсульта зависит не только от наличия НИМ, но и от их локализации: лица с мигренью с аурой, связанной с кортикальными НИМ, имеют более высокую степень риска ишемического инсульта, чем лица с мигренью с аурой и мозжечковыми НИМ [23].

Существуют данные, согласно которым асимптомные поражения мозга могут вносить вклад не только в развитие инсульта: субклинические цереброваскулярные поражения у 20 % пожилых людей независимо связаны с походкой и постуральной стабильностью ($p = 0,02$) [6; 24]. Наличие НИМ, преимущественно локализованных в субкортикальном фронтальном белом веществе и в подкорковых структурах, ассоциированных с большим объёмом ПБВ, обуславливает неблагоприятную связь ($p < 0,001$) объёма ПБВ с походкой и постуральной стабильностью.

НИМ и ПБВ — факторы риска когнитивных нарушений и сосудистой деменции

«Немые» инфаркты мозга в сочетании с прогрессирующим ПБВ являются чётким предиктором когнитивной дисфункции с высокой скоростью перехода от легкой степени когнитивного снижения к сосудистой деменции [12; 25—29]. Несмотря на отсутствие острой симптоматики, субклинические поражения мозга, выявляемые у 90—95 % пожилых лиц [6; 30; 31], не являются абсолютно «немыми», поскольку коррелируют со ступенчатым снижением когнитивной функции в целом, удваивая риск будущей деменции в период 3,6 года [26]. Сосудистая деменция развивается постепенно, жалобы пациентов на память менее выражены, и, хотя имеются нарушения краткосрочной памяти (проблемы со спонтанным повтором), тяжёлое забывание отсутствует, наиболее выраженные трудности связаны с исполнительскими функциями (формулирование целей, инициация, планирование, организация, последовательность действий, абстракция, концептуализация, направленное и сочетанное внимание), а также с поддержанием целенаправленного поведения и способности переключаться с одного задания на другое [6]. С развитием новых НИМ у пожилых людей когнитивные функции снижаются резче, чем у их ровесников без «немых» поражений мозга [32; 33]. В итоге множественные «немые» инфаркты мозга, не проявляясь грубоорганической неврологической симптоматикой, могут стать причиной выраженных когнитивных нарушений [1; 34]. У лиц, не имеющих других патологий, кроме НИМ, значимыми факторами риска снижения когнитивных функций являются возраст, уровень образования и вид деятельности [26—28; 31]. Наличие коморбидных состояний у пациентов с НИМ понижает возрастную границу развития когнитивных нарушений [10; 35]. Так, специфическая коморбидность, связанная с асимптомными инфарктами мозга при серповидноклеточной анемии, включает снижение общих интеллектуальных способностей, плохую успеваемость у детей и подростков [36]. У пациентов с АГ или после первого инсульта корреляционный анализ также выявил независимую от возраста значимую связь между накопленным бременем асимптомных поражений мозга и снижением во всех когнитивных доменах. Среди гипертоников и пациентов с первым инсультом, имевших НИМ, после коррекции по возрасту и полу было выявлено достоверно значимое ухудшение выполнения тестов на скорость обработки информации и общую когницию ($p \leq 0,001$) [37]. Легкие и умеренные нейropsychологические аномалии, связанные с наличием НИМ у пациентов с первым инсультом в анамнезе, заключались в худшем выполнении заданий теста на семантическую скорость ($p < 0,008$) и в нарушениях краткосрочной вербальной памяти ($p < 0,001$) [38]. Среди пожилых (60 лет и старше) пациентов со стенозом каротидных и интракраниальных артерий после обходного сосудистого шунтирования коронарной артерии наличие в предоперационном периоде НИМ было связано с 3-кратным повышением распространённости когнитивной дисфункции по сравнению с такими же пациентами без НИМ (15,2 % и 4,9 %, соответственно) [22].

Тип и степень когнитивных нарушений зависит от локализации и количества «немых» инфарктов мозга: наличие НИМ в таламусе, переднее и медиодорзальное ядра которого участвуют в хранении и краткосрочной памяти, связано с ухудшением выполнения задач на память; наличие НИМ, локализованных вне таламуса,

связано с дефицитом тонкой моторики, снижением психомоторной скорости реакций [34; 39; 40]. Кроме того, НИМ, как и атрофия мозга, независимо связаны с ухудшением исполнительских функций в заданиях на внимание, память и речь [41]. ПБВ также ассоциированы с нарушением когниции: наблюдается снижение обработки информации и психомоторной скорости [6; 25; 30]. Таким образом, влияние на когнитивные функции «немых» поражений мозга, связанных с атрофией множества субкортикальных структур, желудочковой гипертрофией и широко распространённым истончением коры, обусловлено локализацией НИМ и ПБВ в стратегически важных участках мозга [2; 12; 25—27]. Образование «немых» лакун в сером и белом веществе мозга вследствие субклинических цереброваскулярных событий, отмечаемое у 25 % пожилых лиц [6], приводит к разрывам субкортикально-фронтальных кругов, т. е., к разрушению таламо-кортикальных, стриато-кортикальных и префронтально-базальных путей, связанных с когницией, памятью и поведением [42]. При этом у пациентов с асимптомными поражениями мозга ухудшение внимания развивается независимо от общих когнитивных функций вследствие повреждения НИМ и/или ПБВ центрального холинергического пути [43].

НИМ и ПБВ — факторы риска депрессии

Пациенты с асимптомными поражениями мозга имеют такой же риск развития депрессии, как и пациенты с симптомными инсультами, поскольку ишемическое поражение мозга само по себе может привести к появлению депрессивных симптомов [1; 26]. После острого инсульта депрессивная симптоматика отмечается у 25—50 % пациентов [6], а у больных с НИМ — у 42,8 % [44], при этом с депрессивной симптоматикой связаны не только «немые» инфаркты, но и тяжёлые перивентрикулярные и субкортикальные поражения белого вещества мозга [1].

Одно из первых исследований по оценке вклада НИМ в развитие органической депрессии выявило, что среди пациентов с пресенильной и сенильной большой депрессией необычно высока распространённость «немых» инфарктов мозга — 65,9 % и 93,7 %, соответственно. При этом более 50 % случаев пресенильной и сенильной большой депрессии могут быть связаны с НИМ [45]. Новейшие когортные исследования не только подтвердили тесную независимую связь асимптомных поражений мозга с депрессией, но и определили значимость НИМ в развитии депрессии в зависимости от времени её дебюта. Согласно данным одного из исследований, распространённость НИМ у пожилых лиц без депрессии составила 32,9 %, у пациентов с депрессией с ранним дебютом (ДРД) — 29,8 % ($p = 0,696$), у больных с депрессией с пресенильным дебютом — 46,3 % ($p = 0,114$), с депрессией с поздним дебютом (ДПД) — 56 % ($p = 0,003$) [46]. Данные результаты убедительно доказывают, что НИМ повышает риск развития ДПД по сравнению с ДРД (ОШ = 1,97; 95 % ДИ = 0,99—3,38; $p = 0,055$) [46]. В другом исследовании сравнение показателей распространённости НИМ у пациентов без депрессии и с ДПД также выявило ряд достоверных различий: наличие НИМ — 29,3 % и 47,7 % ($p = 0,004$), соответственно, левополушарная локализация — 16,3 % и 36,9 % ($p < 0,001$), правополушарная — 19,3 % и 26,2 % ($p = 0,217$), локализация в базальных ганглиях — 14,1 % и 33,8 % ($p < 0,001$) [47]. Авторы считают, что количество и локализация НИМ являются независимыми факторами риска развития ДПД: отношение шансов позднего дебюта депрессии при мно-

жественности НИМ составляет 1,32 (95 % ДИ 1,10—1,59; $p = 0,003$), при локализация в левом полушарии — 2,35 (95 % ДИ 1,15—4,82; $p = 0,020$), а в базальных ганглиях — 2,51 (95 % ДИ 1,22—5,18; $p = 0,013$) [47].

Клинический потенциал асимптомных поражений мозга связан с низким качеством жизни и значительным экономическим бременем, поскольку субклинические цереброваскулярные события независимо или опосредовано повышают вероятность развития тяжелых медицинских состояний (клинический инсульт, сосудистая деменция, депрессия). Несмотря на устоявшееся мнение о том, что значение влияния НИМ и ПБВ связано преимущественно с возрастом, на наш взгляд, актуальной остаётся и проблема коморбидности асимптомных поражений мозга, решение которой предотвратило бы выпадение из поля зрения клиницистов пациентов с НИМ и ПБВ молодого и среднего возраста.

Список литературы

1. Vermeer S. E. Silent brain infarcts. Frequency, risk factors, and prognosis / S. E. Vermeer. — Rotterdam : Optima Grafische Communicatie, 2002. — 102 p.
2. Lim J. S. Risk of "silent stroke" in patients older than 60 years: risk assessment and clinical perspectives / J. Lim, H. Kwon // *Clin. Interv. Aging.* — 2010. — Vol. 5. — P. 239—251.
3. Fanning J. P. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts / J. P. Fanning, A. A. Wong, J. F. Fraser // *BMC Med.* — 2014. — Vol. 12. — P. 119—129.
4. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity / [N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita] // *Intern. Med.* — 2012. — Vol. 51. — № 9. — P. 1003—1008.
5. Ritter M. A. Silent brain infarcts / M. A. Ritter, R. Ditttrich, E. B. Ringelstein // *Nervenarzt.* — 2011. — Vol. 82. — № 8. — P. 1043—1052.
6. Black S. E. Vascular cognitive impairment: epidemiology, subtypes, diagnosis and management / S. E. Black // *J. R. Coll. Physician Edinb.* — 2011. — Vol. 41. — № 1. — P. 49—55.
7. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives / [P. Delgado, I. Riba-Llena, J. L. Tovar et al.] // *Hypertension.* — 2014. — Vol. 64. — № 3. — P. 658—663.
8. Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design / [I. Riba-Llena, C. I. Jarca, X. Mundet et al.] // *BMC Neurol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 130—137.
9. Reduced severity of strokes in patients with silent brain infarctions / Y. S. Kim, S. S. Park, S. H. Lee, B. W. Yoon // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18. — № 7. — P. 962—971.
10. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients / [J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kurkinen et al.] // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76. — № 20. — P. 1742—1749.
11. Multiple brain infarcts in young adults: clues for etiologic diagnosis and prognostic impact / [S. Mustanoja, J. Putaala, E. Haapaniemi et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 216—222.
12. Vermeer S. E. Silent brain infarcts: a systematic review / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — № 7. — P. 611—619.
13. Burden and outcome of prevalent ischemic brain disease in a national acute stroke registry / [S. Koton, R. Tsabari, N. Molshazki et al.] // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44. — № 12. — P. 3293—3297.
14. Microbleeds and free active MMP-9 are independent risk factors for neurological deterioration in acute lacunar stroke / [S.-H. Koh, C. Y. Park, M. K. Kiim et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 158—164.
15. Increased VEGF and decreased SDF-1 α in patients with silent brain infarction are associated with better prognosis after first-ever acute lacunar stroke / [H. S. Kwon, Y. S. Kim, H. H. Park et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2015. — Vol. 24. — № 3. — P. 704—710.
16. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke

(PProFESS) imaging substudy / [R. Weber, C. Weimar, I. Wanke et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — № 2. — P. 350—355.

17. Short sleep duration is an independent predictor of stroke events in elderly hypertensive patients / [K. Eguchi, S. Hoshida, S. Ishikawa et al.] // *Am. Soc. Hypertens.* — 2010. — Vol. 4. — № 5. — P. 255—262.

18. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction / [N. Kuriyama, T. Mizuno, F. Niwa et al.] // *Neurol. Res.* — 2010. — Vol. 32. — № 8. — P. 82—827.

19. Asymptomatic cerebral microbleeds seen in healthy subjects have a strong association with asymptomatic lacunar infarction / [M. Igase, Y. Tabara, K. Igase et al.] // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 530—533.

20. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage / [R. Helbok, R. Madineni, M. Schmidt et al.] // *J. Neurocrit. Care.* — 2011. — Vol. 14. — № 2. — P. 162—167.

21. Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP / [M. Yoshida, K. Higashi, E. Kobayashi et al.] // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 211. — № 2. — P. 475—479.

22. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting / [A. Ito, T. Goto, K. Maekawa et al.] // *J. Anesth.* — 2012. — Vol. 26. — № 3. — P. 405—411.

23. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of pituitary foramen ovale / [L. Calviere, P. Tall, P. Massabau et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — № 12. — P. 1560—1565.

24. Silent infarcts and cerebral microbleeds modify the associations of white matter lesions with gait and postural stability: population-based study / [P. Choi, M. Ren, T. G. Phan et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — № 6. — P. 1505—1510.

25. Microbleeds and silent brain infarctions are differently associated with cognitive dysfunction in patients with advanced periventricular leukoaraiosis / [M. Fang, C. Feng, Y. Xu et al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 10. — № 10. — P. 1307—1313.

26. Silent brain infarcts and risk of dementia and cognitive decline / [S. E. Vermeer, N. D. Prins, T. den Heijer et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1215—1222.

27. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham offspring study / [S. Debete, A. Beiser, C. DeCarli et al.] // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — P. 600—606.

28. Clinical correlating factors and cognitive function in community-dwelling healthy subjects with cerebral microbleeds / [Y. Takashima, T. Mori, M. Hashimoto et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 20. — № 2. — P. 105—110.

29. Microembolism, silent brain infarcts and dementia / I. Goldberg, E. Auriel, D. Russell, A. D. Korczyn // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 322. — № 1—2. — P. 250—253.

30. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: population-based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam scan study / [F. E. de Leeuw, J. C. Groot, E. Achten et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. and Psych.* — 2001. — Vol. 70. — P. 9—14.

31. The age-related white matter changes scale correlates with cognitive impairment / [Y. Xiong, V. Mok, A. Wong et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1451—1456.

32. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients / [E. J. Burton, R. A. Kenny, J. O'Brien et al.] // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1270—1275.

33. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk / [M. M. Poels, E. W. Steyerberg, R. G. Wieberdink et al.] // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83. — № 12. — P. 1174—1179.

34. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly / [C. L. Carey, J. H. Kramer, S. A. Josephson et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 397—402.

35. Subcortical ischaemic changes in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with markers of endothelial and haemostatic activation / [D. Consoli, A. Di Carlo, D. Inzitari et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2007. — Vol. 14. — P. 1222—1229.

36. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia / [M. R. DeBaun, F. D. Armstrong, R. C. McKinstry et al.] // *Blood.* — 2012. — Vol. 119. — № 20. — P. 4587—4596.

37. Accumulation of MRI markers of cerebral small vessel disease is associated with decreased cognitive function. A study in first-ever lacunar stroke and hypertensive patients / [M. Huijts, A. Duits, R. J. van Oostenbrugge et al.] // *Front. Aging Neurosci.* — 2013. — Vol. 5. — Article 72. — P. 1—7.
38. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study / [L. Blanco-Rojas, A. Arboix, D. Canovas et al.] // *BMC Neurol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 203—209.
39. Patel B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / B. Patel, H. Markus // *Int. J. Stroke.* — 2011. — Vol. 6. — P. 47—59.
40. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — P. 689—701.
41. Association of silent lacunar infarct with brain atrophy and cognitive impairment / [J. Y. Thong, S. Hilal, Y. Wang et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 2013. — Vol. 84. — № 11. — P. 1219—1225.
42. Jellinger K. A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment — a critical update / K. A. Jellinger // *Front. Aging Neurosci.* — 2013. — Vol. 5. — P. 1—17.
43. Silent infarction or white matter hyperintensity and impaired attention task scores in a nondemented population: the Osaka-Tajiri Project / [H. Ishikawa, K. Meguro, H. Ishii et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 21. — № 4. — P. 275—282.
44. Cerebral cortical atrophy and silent brain infarcts in psychiatric patients / [E. Avdibegovic, E. Becirovic, Z. Selimbasic et al.] // *Psychiatr. Danub.* — 2007. — Vol. 19. — P. 49—55.
45. Fijikawa, T. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression / T. Fujikawa, S. Yamawaki, Y. Touhouda // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 1631—1634.
46. Microbleeds in late-life depression: comparison of early- and late-onset depression / [C. Feng, M. Fang, Y. Xu et al.] // *BioMed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 682092. — P. 1—7.
47. Late-onset depression in the absence of stroke: associated with silent brain infarctions, microbleeds and lesion locations / [R. H. Wu, C. Feng, Y. Xu et al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2014. — Vol. 11. — № 6. — P. 587—592.

Надійшла до редакції 21.01.2015 р.

НИКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник відділу нейропсихокібернетики Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

NIKISHKOVA Iryna, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Neuropsychoccybernetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: irinanikishkova.ukr.net